

А.Ю. Марочко¹, Т.Ф. Боровская², Ю.В. Соболева³, Я.А. Машенкина², А.Ю. Десятов²

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

Дальневосточный государственный медицинский университет¹,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;
Хабаровский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина² РАМН;
Краевой клинический центр онкологии³,
680042, ул. Воронежское шоссе, 164, тел.: 8-(4212)-41-60-72, e-mail: kkco@mail.ru, г. Хабаровск

В настоящее время основными факторами, влияющими на выбор тактики лечения при меланоме кожи (МК), считаются степень распространения первичной опухоли, наличие и число пораженных регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Это нашло отражение при создании классификации по системе TNM. Однако при выработке программы лечения конкретного больного необходимо учитывать пол и возраст пациента, локализацию и наличие изъязвления опухоли, а также фон ее возникновения. Целью нашего исследования было оценить влияние некоторых факторов прогноза (уровень инвазии опухоли по Кларку, пол, возраст, локализацию МК, наличие изъязвления, а также фон ее возникновения) на течение заболевания и выживаемость больных.

Материалы и методы

Была изучена 5- и 10-летняя выживаемость 430 больных первичной МК (153 мужчин и 277 женщин, соотношение по полу 1:1,8), получавших лечение в онкологических учреждениях Хабаровского края в 1990-2003 гг. Стадия заболевания устанавливалась с учетом уровня инвазии МК по Кларку [12], учитывалось наличие определяемого макроскопически или при патогистологическом исследовании изъязвления новообразования, а также длительность существования МК и предшествующего пигментного невуса. По фону возникновения МК были разделены на 2 основные группы: невогенные МК (возникшие на месте врожденных или существовавших более 10 лет пигментных невусов — 189 больных) и развившиеся на внешне неизменной коже (МК de novo - 192 пациента). Все больные были разделены на следующие возрастные группы: 0-14 лет (дети), 15-34 г. (подростковый и молодой возраст), 35-64 г. (средний возраст), 65 лет и старше (старческий возраст). Подобное деление широко используется в онкоэпидемиологических исследова-

ниях [4]. Учитывая небольшое число заболевших, первая и вторая группы были объединены в группу 0-34 г. Во всех возрастных группах изучена 5-летняя выживаемость пациентов.

Кроме стандартного анализа выживаемости с использованием критерия Стьюдента, статистический анализ результатов был выполнен в пакете программ Statistica Microsoft Windows версия 6.0. Для однофакторного анализа выживаемости использовались методы Каплана-Майера, критерии Log-Rank и Gehan's Wilcoxon.

Результаты и обсуждение

В настоящее время, по мнению большинства исследователей, основным фактором, характеризующим степень распространения первичной опухоли, является толщина опухоли, определяемая по методу А. Breslow (в мм), а уровень инвазии имеет значение при МК толщиной менее 1 мм [9, 11]. В классификации МК, предложенной ESMO в 2009 г., в основу характеристики первичной опухоли положен критерий Breslow, а МК с глубиной инвазии 2-3 и 4-5 уровнями по Clare и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах отнесены к IA и IB стадиям соответственно [3]. Ранее больные с МК 4 и 5 уровней инвазии относились соответственно к II и III стадиям заболевания [5].

Учитывая тот факт, что в Хабаровском крае в рассматриваемый период толщина МК исследовалась редко, степень распространения первичной МК мы анализировали, исходя из уровня инвазии по Clare. Исследование влияния уровня инвазии МК на выживаемость больных с помощью критериев Log-Rank и Gehan's Wilcoxon подтвердило значимость данного фактора как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

В табл. 1 представлены показатели 5-летней выживаемости больных МК в зависимости от уровня инвазии, при

Таблица 1

5-летняя выживаемость больных МК в зависимости от уровня инвазии, при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов (M±m%)

Уровень инвазии МК	Пол	
	мужчины	женщины
2	93,9±4,2*	79,2±4,6*
3	44,1±8,5*	64,8±5,7*
4	40,0±10,0	56,5±6,3
5	23,1±12,2	16,7±9,0

Примечание. * — $p < 0,05$ — достоверность половых различий в сопоставляемых группах.

Таблица 2

Частота поражения метастазами регионарных лимфатических узлов в зависимости от уровня инвазии МК (оба пола; M±m%)

Уровень инвазии МК	Сроки выявления метастазов	
	При первичном обращении	После операции
2	5,2±2,1	12,5±3,2
3	12,5±3,0*	36,0±5,2
4	24,3±4,0*	41,6±5,6
5	55,1±6,0*	32,0±9,5

Примечание. * — достоверность различий между группами ($p < 0,01$).

отсутствии, на момент установления диагноза, регионарных и отдаленных метастазов.

Из табл. 1 видно, что существенные половые различия наблюдаются только при I стадии МК (2 и 3 уровни инвазии). О влиянии уровня инвазии на выживаемость больных МК I стадии ранее сообщалось [1]. При II стадии прогноз был несколько лучше у женщин ($p>0,05$), при III — различия в показателях между мужчинами и женщинами отсутствовали.

Поражение метастазами регионарных лимфатических узлов имеет исключительное значение для определения прогноза МК. В табл. 2 представлена частота выявления пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов в зависимости от уровня инвазии МК при первичном обращении и в послеоперационном периоде.

Как видно из табл. 2, имеются значительные различия в частоте выявления при первичном обращении поражения лимфатических узлов у больных с 3-5 уровнями инвазии МК. Однако частота возникновения регионарных метастазов в послеоперационном периоде у этих групп пациентов существенно не отличалась.

Таким образом, с увеличением уровня инвазии прогноз при МК существенно ухудшается. Показатели 5-летней выживаемости больных (оба пола) с 5 уровнем инвазии ($T_4N_0M_0$) и пациентов, имеющих регионарные метастазы (независимо от уровня инвазии — $T1-4N1,2M0$), практически не отличаются ($19,4\pm 7,1$ и $19,0\pm 4,3\%$). В связи

Таблица 3

5-летняя выживаемость больных МК Хабаровского края в различных возрастных группах ($M\pm m\%$)

Пол	Возраст, лет		
	0-34	35-64	65 и старше
Мужчины	$61,3\pm 8,7$	$42,6\pm 4,9$	$18,2\pm 6,7$
Женщины	$73,5\pm 7,6$	$54,3\pm 3,5$	$38,7\pm 6,2$
Оба пола	$67,7\pm 5,7^*$	$50,3\pm 2,9^*$	$31,6\pm 4,8^*$
P	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$

Примечания. p — достоверность половых различий в сопоставляемых группах; * — $p<0,05$ — достоверность различий между показателями в возрастных группах (группа «оба пола»).

Таблица 4

Показатели 5- и 10-летней выживаемости МК отдельных локализаций ($M\pm m\%$)

Локализация опухоли	5-летняя выживаемость			10-летняя выживаемость		
	мужчины	женщины	P	мужчины	женщины	P
Нижняя конечность	$46,2\pm 10,0$	$57,0\pm 4,8$	$>0,05$	$40,0\pm 13,1$	$42,9\pm 6,6$	$>0,05$
Верхняя конечность	$72,7\pm 14,1^{**}$	$64,9\pm 7,8$	$>0,05$	$71,4\pm 18,4^*$	$46,7\pm 13,3$	$>0,05$
Туловище	$43,8\pm 5,1$	$50,9\pm 4,9$	$>0,05$	$26,7\pm 5,5^*$	$37,3\pm 6,3$	$>0,05$
Область головы и шеи	$20,0\pm 9,2^{**}$	$63,0\pm 9,5$	$<0,01$	$7,1\pm 7,1$	$50,0\pm 12,9$	$<0,01$
Все локализации	$41,0\pm 3,8$	$53,2\pm 2,9$	$<0,05$	$24,4\pm 4,3$	$37,9\pm 3,8$	$>0,05$

Примечания. p — достоверность половых различий в сопоставляемых группах; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$ — достоверность различий между локализациями.

Резюме

Изучена 5- и 10-летняя выживаемость 430 больных первичной меланомой кожи, получавших лечение в онкологических учреждениях Хабаровского края в 1990-2003 гг. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечался у лиц старше 65 лет. Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, выявляемых как при первичном обращении, так и после операции при увеличении уровня инвазии опухоли нарастает. Показатели выживаемости мужчин значительно ниже, чем женщин. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдался у мужчин при локализации опухоли в области головы и шеи. Отмечено большое число изъязвившихся меланом. Развитие изъязвления непосредственным образом связано со степенью распространения первичной опухоли и является важным универсальным фактором прогноза. Прогноз при меланоме, возникшей de novo, неблагоприятный. Влияние этого фактора в наибольшей степени выражено у женщин. Перечисленные факторы должны обязательно учитываться при определении прогноза при меланоме кожи.

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

A.Y. Marochko, T.F. Borovskaya, Y.V. Soboleva,
Y.A. Mashenkina, A.Y. Desyatov

SOME PROGNOSTIC FACTORS AND THEIR SIGNIFICATION FOR CUTANEUS MELANOMA

Far Eastern state medical university;
Khabarovsk branch RONC N.N. Blohina RAMS;
Regional clinical center of oncology, Khabarovsk

Summary

The authors investigated 5- and 10-years survival rate of 430 patients with primary cutaneous melanoma, who received treatment in oncology institutions of the Khabarovsk region in the period from 1990 to 2003. The poorest prognosis was marked in patients over 65 years old. Frequency of metastatic involvement of regional lymph nodes found both at the initial examination and after operation in case of tumor invasion increased. Parameters of survival rate in men are considerably below than in women. The worst prognosis was observed in men with head and a neck cutaneous melanoma. The numerous ulceration melanomas are seen. Development of ulceration demonstrates diffusion of a primary tumor and is the important universal prognostic factor. The prognosis for melanoma that has arisen de novo is poor. Influence of this factor is markedly expressed in women. The listed factors should be considered while making the prognosis of cutaneous melanoma.

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

с этим, отнесение больных с 5 уровнем инвазии МК к I стадии [3] нам представляется нецелесообразным.

Известно, что с возрастом прогноз при МК ухудшается [6]. В табл. 3 представлены показатели 5-летней выживаемости мужчин и женщин в различных возрастных группах.

Как видно из табл. 3, во всех возрастных группах прогноз у женщин был более благоприятным, но статисти-

чески значимыми половые различия были только в самой старшей возрастной группе. По мере увеличения возраста показатели выживаемости уменьшались. Подобная тенденция наиболее выражена у обоих полов, объединенных вместе.

В табл. 4 представлены отдаленные результаты лечения МК различной локализации. Как видно из табл. 4, наиболее выраженные половые различия наблюдались при МК области головы и шеи: прогноз у мужчин был неблагоприятным как при 5-, так и при 10-летнем периодах наблюдения ($p < 0,01$). Наиболее высокие показатели выживаемости, как у мужчин, так и у женщин, отмечались при МК верхних конечностей. При этом прогноз у мужчин был значительно более благоприятным, чем при МК области головы и шеи ($p < 0,01$) и туловища при 10-летнем периоде наблюдения ($p < 0,05$). У женщин различия были не значимыми.

Локализовались на коже спины 56,3% МК туловища у мужчин и 58,5% у женщин. Ни у мужчин, ни у женщин не отмечено различий в выживаемости при поражении опухолью различных отделов туловища (спина, поясничная область, грудная стенка, живот).

При всех локализациях МК показатели 5-летней выживаемости у женщин были существенно выше, чем у мужчин ($p < 0,05$), однако к 10-летнему периоду наблюдения половые различия не были столь очевидны ($p > 0,05$).

К факторам, значительно ухудшающим прогноз, независимо от пола, возраста и локализации МК, относится изъязвление новообразования [7, 9, 11], которое, по мнению B.J. Averbook et al. [7], связано с биологической агрессивностью опухоли и является этапом опухолевой прогрессии [13]. Изъязвление МК отмечено у 54,0% больных, причем у мужчин и женщин оно встречалось практически с одинаковой частотой (58,2 и 51,6% соответственно). Однако при отдельных локализациях МК были отмечены половые различия в частоте изъязвившихся опухолей. У мужчин наиболее часто изъязвление МК наблюдалось при локализации на коже области головы и шеи ($65,0 \pm 10,9$ против $33,3 \pm 9,2\%$ у женщин; $p < 0,05$) и на туловище ($59,4 \pm 5,0$ и $43,4 \pm 4,8\%$ соответственно; $p < 0,05$). Частота изъязвления МК напрямую зависела от уровня инвазии. Если при 2 уровне инвазии изъязвление отмечалось у 30,8% больных, то при 5 уровне — у 76,8%.

5-летняя выживаемость больных (оба пола вместе) с изъязвившимися МК составила $38,4 \pm 3,2\%$, в то время как при его отсутствии — $67,2 \pm 3,3\%$ ($p < 0,001$). Отрицательное влияние изъязвления на прогноз при МК было подтверждено и Log-Rank Test как у мужчин ($p = 0,004$), так и у женщин ($p < 0,001$). Следует отметить, что появление изъязвления значительно ухудшало прогноз уже при I стадии МК [1].

В сравнительном аспекте изучены особенности течения и выживаемость больных невогенной МК и развившихся de novo. Следует отметить, что 87,5% больных МК de novo обратились за медицинской помощью в течение первых 2 лет с момента появления опухоли. МК de novo практически с одинаковой частотой встречались как у мужчин, так и у женщин (47,7 и 43,0% соответственно). Половые различия в частоте невогенной МК так же не были выраженными (42,5% — у мужчин и 44,8% — у женщин). Запущенность при МК de novo была значительно выше, чем при невогенной МК ($37,5 \pm 3,5$ и $26,4 \pm 3,2\%$

соответственно; $p < 0,05$). У мужчин 3 и 4 стадии при МК de novo диагностировались чаще, чем при невогенной ($50,7 \pm 5,9$ и $32,3 \pm 5,8\%$ соответственно; $p < 0,01$). У женщин подобных различий не было (29,4 и 23,4% соответственно). Изъязвление новообразования несколько чаще встречалось при МК de novo (57,3%), чем при невогенной МК (51,9%). Изъязвившиеся МК de novo практически с одинаковой частотой наблюдались как у мужчин, так и у женщин (61,6 и 54,6% соответственно; $p > 0,05$), а невогенные МК — несколько чаще у мужчин (60,0 и 47,9% соответственно; $p > 0,05$).

Изучение влияния на прогноз фона возникновения МК проведено по методу Каплана-Майера с использованием критериев Log-Rank и Gehan's Wilcoxon. При этом установлено, что возникновение МК de novo значительно ухудшало прогноз у женщин (Log-Rank Test — $p = 0,01$; Gehan's Wilcoxon Test — $p = 0,014$), у мужчин такой зависимости нет ($p = 0,124$ и $p = 0,094$ соответственно). Влияние фона возникновения МК оказывало существенное влияние на выживаемость уже при I стадии заболевания [1, 2]. В наибольшей степени это было выражено у женщин (Log-Rank Test — $p = 0,008$; Gehan's Wilcoxon Test — $p = 0,006$). У мужчин влияние рассматриваемого фактора было незначимым ($p = 0,116$ и $p = 0,089$ соответственно). У обоих полов вместе прогноз при изъязвлении опухоли значительно ухудшался при новообразованиях, возникших de novo, в сравнении с невогенными МК (Log-Rank Test — $p = 0,043$, Gehan's Wilcoxon Test — $p = 0,055$), в то время как при отсутствии изъязвления различия были выражены в меньшей степени (Log-Rank Test — $p = 0,088$, Gehan's Wilcoxon Test — $p = 0,07$).

При невогенных МК преобладали опухоли черного и темно-коричневого цвета ($70,4 \pm 3,3$ против $55,2 \pm 3,6\%$ при МК de novo; $p < 0,01$), в то время как беспигментные новообразования значительно чаще встречались при МК de novo ($16,1 \pm 2,7$ и $2,6 \pm 1,2\%$ соответственно; $p < 0,001$). Известно, что отсутствие пигмента в опухоли ассоциируется с низкой степенью дифференцировки МК и неблагоприятным прогнозом [8, 10]. 5-летняя выживаемость составила при «темных» МК — $52,8 \pm 3,0\%$, а при беспигментных — $23,7 \pm 6,9\%$ ($p < 0,01$).

Выводы

1. С увеличением уровня инвазии прогноз при МК существенно ухудшается. Показатели 5-летней выживаемости больных МК с 5 уровнем инвазии (T4N0M0) практически не отличаются от показателей пациентов, имеющих III стадию заболевания с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

2. Прогноз при МК с возрастом ухудшается. Наиболее неблагоприятный прогноз и значительные половые различия в выживаемости наблюдаются в возрастной группе 65 лет и старше.

3. Изъязвление опухоли является важным универсальным фактором, определяющим неблагоприятное течение МК.

4. Показатели выживаемости у мужчин при МК ниже, чем у женщин. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается у мужчин при локализации новообразования в области головы и шеи.

5. Прогноз при МК, развившейся de novo, неблагоприятный. Влияние этого фактора в наибольшей степени выражено у женщин. Изъязвление опухоли при МК

de novo в большей степени ухудшает прогноз, чем при невогенной МК.

Л и т е р а т у р а

1. Марочко А.Ю. Меланома кожи 1 стадии: факторы прогноза и отдаленные результаты хирургического лечения // Дальнев. мед. журнал. - 2009. - №1. - С. 49-51.
2. Марочко А.Ю. Особенности клинического течения невогенной меланомы кожи и возникшей de novo // Дальнев. мед. журнал. - 2009. - №2. - С. 39-41.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). - М., 2009. - 287 с.
4. Стуконис М.К. Эпидемиология и профилактика рака. - Вильнюс, 1984. - 164 с.
5. TNM - классификация злокачественных опухолей Международного противоракового союза. - СПб.: НИИ онкологии им. Петрова. - 1997. - 132 с.
6. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. - Минск: Беларусь, 2000. - 221 с.
7. Averbook B.J., Fu P., Rao J.S., Mansour E.G. A long-term analysis of 1018 patients with melanoma by classic Coxregression and treestructured survival analysis at a major referral center: Implications on the future of cancer staging // Surgery. - 2002. - Vol.32, № 4. - P. 589-602.
8. Balch C.M. Cutaneous melanoma. - St. Louis Missouri, 1998. - 596 p.
9. Balch C.M., Bizaid A.C., Soong S.J. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system

for cutaneous melanoma // J. Clin. Oncol. - 2001. - Vol.19 (16). - P. 3635-3648.

10. Bennet D.R., Wasson D., McArthur J.D. et al. The effect of misdiagnosis and delay in diagnosis on clinical outcome in melanomas of the foot // J.Am.Coll.Surg. - 1994. - Vol. 179. - P. 279-282.
11. Buzaid A.C., Ross M., Balch C.M. et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of anew staging system // J. Clin. Oncol. - 1997. - Vol.15. - P. 1039-1051.
12. Clarc W.H., Goldman L.I., Mastrangelo M.J. Human malignant melanoma. - New York etc.: Grime and Stratton. - 1979. - 509 p.
13. Kashani-Sabet M., Shaikh L., Miller J.R. et al. NF-(Kappa) B in the Vascular Progression of Melanoma // J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol.22 (4). - P. 617-623.

Координаты для связи с авторами: Марочко Андрей Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии с курсом радиологии ДВГМУ, тел.: 8962-500-57-54; Боровская Татьяна Федоровна — доктор мед. наук, директор Хабаровского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; Соболева Юлия Вадимовна — канд. мед. наук, врач-онколог Краевого клинического центра онкологии; Машенкина Яна Анатольевна — науч. сотр. Хабаровского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; Десятов Алексей Юрьевич — науч. сотр. Хабаровского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.



УДК 616.525 - 02 : 616.31 - 018.73 (048.8)

И.Ф. Служаев, Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя

КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА: КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

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

Красный плоский лишай (КПЛ) — хроническое воспалительное, иммунозависимое заболевание кожи и слизистых оболочек с характерной папулезной сыпью [5, 13, 21]. В общей структуре дерматологической заболеваемости он составляет от 1,5 до 2,4%, среди всех заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) — 30-35% [4, 9, 13]. Больные с изолированным поражением только слизистой оболочки полости рта описываются дерматологами гораздо реже, в то время как стоматологи отмечают большой процент изолированных форм КПЛ — от 50 до 75% [36]. По данным Г.Д. Савкиной (1978), выявлены поражения только слизистой оболочки рта у 78% больных КПЛ [35]. Высыпания на слизистой оболочке

полости рта могут задолго предшествовать возникновению высыпаний на коже или оставаться единственным признаком заболевания. При поражении СОПР 62-67% больных составляют женщины в возрасте 40-60 лет [3]. А.Л. Машкиллейсон (2001) рассматривает КПЛ СОПР как особую форму заболевания, развивающуюся преимущественно у женщин во время климактерического периода и менопаузы [20].

Систематизируя существующие классификации КПЛ, можно выделить: типичную форму, которая встречается примерно у 45% больных, экссудативно-гиперемическую — у 25%, эрозивно-язвенную — у 23%, буллезную — у 3%, гиперкератотическую — у 2%, атипичную — у 2%