

УДК 616.5-006.81-031.3-036

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСКОМФОРТА

© 2008 г. Д. В. Кудрявцев, Г. Т. Кудрявцева,
Ю. С. Мардынский, *М. Ю. Вальков, *М. Л. Левит

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

*Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Заболеемость меланомой в популяции людей с белой кожей в настоящее время растет во всем мире. В Европе темп прироста этого показателя в период с начала 60-х до второй половины 80-х годов XX века оценивался в 3–7 % ежегодно [14]. В Центральной Европе заболеемость за последние 30 лет выросла в три раза, в северной части континента — в пять раз, достигнув значений 10,3 на 100 тысяч у мужчин и 13,3 на 100 тысяч у женщин соответственно [24, 26, 27]. В Испании отмечено двукратное увеличение данного показателя только за последнее десятилетие [15]. Максимальные показатели наблюдаются в Австралии, в таких регионах, как Новый Южный Уэльс и Квинслэнд, достигая 50 на 100 тысяч белокожего населения [26].

Предполагают, что ультрафиолетовый спектр солнечного излучения является основным эпидемиологическим фактором меланомы кожи [7, 26], что подтверждается корреляцией между ростом заболеемости и увеличением солнечной активности. По оценкам климатологов, солнечная активность достигла своего максимума за последние несколько сотен лет, и прогнозируется ее дальнейший рост, по крайней мере, еще в ближайшие 100 лет. Ситуация усугубляется нестабильностью озонового слоя, уменьшение которого наблюдают в последние десятилетия во всем мире, в том числе и над европейской частью России [7].

Заслуживают внимания публикации эпидемиологов, констатирующих наивысший рост заболеемости в Швеции, которая является одной из самых северных европейских территорий. Благополучие среднего класса в этой стране считается самым высоким среди европейских государств, что позволяет шведам дважды в год отдыхать на южных курортах. В результате они подвергают свою кожу, преимущественно I–II фототипов, экстремальной инсоляции, увеличивая риск заболеемости кожными новообразованиями [19, 31]. Подобные изменения в эпидемиологии меланомы кожи прогнозируются и среди граждан России в случае дальнейшего повышения их благополучия.

Проблема социально значима, что обусловлено относительно молодым возрастом больных. Средний возраст больных меланомой в России составляет менее 50 лет, что является причиной наибольшей потери не дожитых лет от этого заболевания среди всех солидных опухолей [32]. При этом растет не только уровень заболеемости меланомой, повышаются и темпы ее роста. Так, с 1993 по 2002 год заболеемость меланомой увеличилась на 50,4 %, среднегодовой темп прироста составил 4,64 %.

Основными критериями оценки прогноза у больных недиссеминированной меланомой кожи являются изъязвление первичной опухоли, ее толщина по Breslow, наличие метастазов меланомы в регионарные лимфатические узлы [8]. Однако объективно оценить толщину опухоли

Изучены клинические признаки и исходы лечения меланомы кожи у 502 жителей Калужской области России, относящейся к зоне экологического дискомфорта. Проводили предоперационное облучение первичной опухоли и ее последующее широкое иссечение с удалением регионарных лимфоузлов в случае их поражения. Интактные регионарные лимфоузлы удаляли или подвергали послеоперационному облучению. Развитие меланомы на фоне невуса, узловая форма, инфильтрация основания, быстрый рост, боль, травматизация, изъязвление, кровоточивость и воспаление были статистически значимо связаны с высоким риском регионарных и гематогенных метастазов, локализация на коже конечностей — с низким. Частота гематогенных метастазов и показатели 10-летней выживаемости у больных с субклиническими и клинически определяемыми регионарными метастазами составили 77 % против 74 и 28 % против 22 соответственно ($p > 0,5$). Таким образом, клиническое течение меланомы кожи дает весомую информацию для объективной оценки прогноза лечения. Профилактическая лимфаденэктомия имеет важное диагностическое значение в связи с высокой частотой субклинических регионарных метастазов.

Ключевые слова: меланома кожи, симптомы, регионарные метастазы, прогноз.

и поражение лимфатических узлов представляется возможным только после иссечения опухоли. Регионарные метастазы из-за малых размеров могут быть не выявлены при клиническом и ультразвуковом исследовании, что может вести к выбору неадекватного объема терапии.

Цель данной работы — исследование клинических симптомов развивающейся меланомы в качестве критериев оценки прогноза заболевания, их связи с риском развития регионарных и отдаленных метастазов, а также уровнем выживаемости больных.

Методы и материалы

В исследование включены 502 больных локализованной меланомой кожи, проживающих на территории Калужской области России, которым проведено комбинированное и комплексное лечение в период с 1969 по 2005 год. Методики были разработаны и впервые внедрены в клиническую практику в Медицинском радиологическом научном центре РАМН (г. Обнинск).

Средний возраст больных локализованной меланомой кожи составил 49 лет, 78,0 % из них были моложе 60 лет. Диагноз меланомы кожи подтвержден морфологически у всех больных. Женщин было 308 (61,4 %), мужчин — 194 (38,6 %), соотношение 1,6:1. Первую клиническую стадию (AJCC 2002) имели 107 (21,3 %), вторую — 275 (54,8 %) и третью — 120 (23,9 %) больных.

Всем больным проведена комбинированная терапия, она включала интенсивно-концентрированный предоперационный курс лучевой терапии на первичную опухоль в разовой очаговой дозе (РОД) 10 Гр и суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр за пять дней посредством близкофокусной рентгенотерапии или электронным пучком энергией от 4 до 8 МеВ. В случае клинически определяемых регионарных метастазов одновременно проводили предоперационное облучение вовлеченного лимфатического коллектора в РОД 4 Гр и СОД 20 Гр посредством гамма- или электронотерапии E — 15 МеВ. В течение трех дней после завершения лучевой терапии всем больным

выполняли широкое иссечение первичной опухоли с пластикой тканевого дефекта расщепленным кожным лоскутом. Регионарная лимфаденэктомия (ЛАЭ) выполнена 316 (62,9 %) пациентам, у 89 (17,7 %) ЛАЭ носила терапевтический, а у 227 (45,2 %) больных без клинических признаков вовлечения регионарных лимфатических узлов — профилактический характер. Остальным 186 больным с клинически интактными регионарными лимфатическими узлами проводили их послеоперационное облучение. Лучевая терапия в сочетании с хирургическим лечением проведены 124 (24,7 %) больным, что было связано с отсутствием цитостатических препаратов в широкой клинической практике, а также концепцией их применения при меланоме кожи в 70-е годы. В ряде наблюдений имели место соматические противопоказания, когда риск побочных реакций и осложнений преобладал над ожидаемой терапевтической эффективностью химиотерапии. Большинству пациентов (378, 75,3 %) в составе комплексного лечения проводили адьювантную полихимиотерапию.

Адьювантная химиотерапия в применявшихся режимах не оказала значимого влияния на результаты лечения [5], что послужило основанием для объединения групп комбинированного и комплексного лечения с целью оценки статистической значимости клинических факторов прогноза.

Статистическая оценка выживаемости больных, включенных в исследование, осуществлялась посредством построения таблиц дожития — актуриальным методом [1, 2]. Для оценки изменений качественных признаков (рецидивы, метастазы и т. п.) в сравниваемых группах использовали критерий Стьюдента [10].

Результаты и обсуждение

Проанализированы 21 клинический симптом меланомы кожи, которые могли оказывать влияние на прогноз. В результате статистического анализа были выявлены 10 симптомов первичной опухоли, статистически ассоциированных с частотой регионарных метастазов (таблица), которые бесспорно являлись неблагоприятными факторами прогноза у больных с локализованной формой заболевания.

Клинические характеристики первичной опухоли у больных меланомой кожи, ассоциированные с риском развития регионарных метастазов

Клинический фактор прогноза	Риск Mts, %	Стьюдент (t) для Mts	10-летняя выживаемость, %	p для выживаемости
Инфильтрация основания	46,9 vs. 23,4	5,7	45,3 vs. 66,1	<0,01
Мокнутые и кровотоочивость	42,9 vs.* 19,3	5,4	45,9 vs. 80,4	<0,001
Быстрый рост	46,1 vs. 26,5	4,6	41,1 vs. 67,5	<0,001
Форма роста (узловая vs. плоской)	45,5 vs. 26,7	4,2	41,5 vs. 67,6	<0,001
Воспаление	47,7 vs. 29,8	4,0	34,5 vs. 69,1	<0,001
Изъязвление	40,8 vs. 26,6	3,3	43,4 vs. 76,2	<0,001
Коркообразование	39,0 vs. 20,8	3,3	47,8 vs. 82,6	<0,001
На фоне врожденного невуса	42,2 vs. 28,6	3,2	51,9 vs. 58,7	>0,5
Боль	49,5 vs. 33,0	3,0	39,9 vs. 58,7	<0,05
Травма (повышенная травматизация)	38,0 vs. 26,1	2,3	50,8 vs. 73,1	<0,01
Локализация (конечн. vs. остальных)	34,2 vs. 36,9	0,6	69,5 vs. 45,6	<0,001

Примечание. * — vs. (от англ. versus) — против показателей в случае отсутствия признака.

Опухолевая инфильтрация основания первичной меланомы кожи, клиническим проявлением которой является пальпаторно определяемое уплотнение ложа опухоли, была наиболее значимо ассоциирована с риском регионарных метастазов. Данный симптом первичной меланомы наблюдали у 52,5 % больных. Риск регионарного метастазирования у таких пациентов составил 46,9 % случаев против 23,4 при отсутствии инфильтрации ($t = 5,7$).

Мокнутие и кровоточивость первичной опухоли наблюдали в 71,9 % случаев. Регионарные метастазы имели место в 42,9 % случаев против 19,3 без мокнутия и кровоточивости опухоли ($t = 5,4$).

Быстрый рост первичной меланомы кожи ассоциировался с большей частотой регионарных метастазов — 46,1 % случаев против 26,5 при медленном росте опухолей ($t = 4,6$). Быстрый рост меланом в исследуемой группе наблюдали в 49,0 % случаев. Быстрорастущими опухолями считали меланомы, увеличение которых больные отмечали в сроки менее шести месяцев до обращения, медленно растущими — более шести месяцев соответственно. Несмотря на условность и субъективность оценки этого признака, его влияние на вероятность развития регионарных метастазов оказалось третьим по степени статистической значимости.

При узловой форме роста первичной опухоли, которую наблюдали у 47,9 % больных, метастазы меланомы в регионарные лимфатические коллекторы выявлены в 45,5 % случаев против 26,7 при плоских меланомах, наблюдавшихся в 41,1 % случаев ($t = 4,2$). Остальные больные (11,0 %) имели смешанную форму роста, которая по прогнозу была ближе к плоским меланомам, — регионарные метастазы у таких пациентов наблюдали в 25,9 % случаев.

Визуально определяемая воспалительная реакция вокруг первичной опухоли была отмечена у 40,3 % больных. Регионарные лимфатические узлы у таких больных были поражены в 47,7 % случаев против 29,8 в группе без воспаления ($t = 4,0$). Частота выявления воспаления имела обратную зависимость от степени лимфоидной инфильтрации на границах опухоли, выявляемой при морфологическом исследовании, которая, в свою очередь, была значимым благоприятным прогностическим фактором [6].

Визуально определяемое изъязвление первичной опухоли наблюдали у 64,5 % пациентов, оно было шестой по значимости клинической характеристикой, влиявшей на риск развития регионарных метастазов. У больных с изъязвленными опухолями регионарные метастазы диагностировали в 40,8 % случаев против 26,6 с неизъязвленными меланомами ($t = 3,3$).

Наличие корочек на поверхности первичной меланомы наблюдались у 27,1 % пациентов. Данный клинический признак (его можно рассматривать признаком формирующегося изъязвления) был седьмым по влиянию на риск развития регионарных метастазов, которые наблюдали в 39,0 % случаев против 20,8

в группе больных без других признаков изъязвления первичной опухоли ($t = 3,3$).

При возникновении меланомы на фоне врожденного невуса (51,5 %) развитие регионарных метастазов наблюдали чаще, чем в случае ее появления на ранее не измененной коже. Регионарные метастазы наблюдали у 42,2 и 28,6 % пациентов соответственно ($t = 3,2$).

Регионарные метастазы также чаще наблюдали у пациентов, развитие опухолей у которых сопровождалось болевыми ощущениями, — 49,5 % случаев против 33,0 у больных без боли ($t = 3,0$). Боль в области новообразования на момент обследования отмечали 21,1 % больных исследуемой группы. В то же время наличие зуда, которое отмечали 28,1 % больных, не было связано с худшим прогнозом заболевания.

Последней из 10 клинических характеристик первичной меланомы кожи, статистически ассоциированных с риском вовлечения регионарных коллекторов, было наличие травмы невуса в анамнезе, которую отмечали 81,7 % больных исследуемой группы. У них частота регионарных метастазов составила 38,0 % против 26,1 у пациентов, которые не связывали развитие опухолевого процесса с травмой ($t = 2,3$). Легкая травмируемость развитых меланом, по-видимому, является следствием формирующегося дефекта покровных тканей и уменьшения прочности связей, как между трансформированными меланоцитами, так и окружающими эпидермоцитами [3, 12, 30].

Наличие любой из десяти перечисленных клинических характеристик первичной опухоли, являющихся полноценными самостоятельными факторами прогноза, свидетельствует о 40 % вероятности наличия метастазов меланомы в регионарные лимфатические коллекторы. В случае сочетания первых пяти указанных характеристик, а именно: инфильтрации основания, кровоточивости, быстрого роста, узловой формы роста и воспаления — риск регионарного метастазирования возрастал до 55,0 % против 15,2 у пациентов без данных клинических симптомов ($p < 0,001$; $t = 5,7$).

Основной причиной летального исхода у больных меланомой кожи являются отдаленные гематогенные метастазы, и именно степень успешности проводимого лечения определяет риск их развития. Развитие гематогенных и особенно висцеральных метастазов меланомы свидетельствует о переходе специфического процесса в неуправляемую стадию, поскольку в настоящее время отсутствуют средства эффективного системного контроля диссеминированной меланомы. В рандомизированных исследованиях последних 15 лет не было выявлено различий в эффективности схем химиотерапии как в сравнении между собой, так и в сравнении с контролем или плацебо [16, 20, 22, 25, 28, 29]. В то же время режимы адьювантной высокодозной иммунотерапии или биохимиотерапии, демонстрирующие определяемую эффективность

хотя бы в отношении безрецидивной выживаемости, являются весьма дорогостоящими и токсичными [18, 21, 23, 25]. Это показывает необоснованность их рутинного назначения больным локализованной меланомой кожи. Необходимы критерии отбора больных меланомой кожи, имеющих действительно высокий риск диссеминации, для включения в протоколы комплексной терапии.

Анализ отдаленных результатов позволил выявить еще один фактор, который был связан с вероятностью возникновения гематогенных метастазов. При локализации меланомы кожи на конечностях наблюдали меньшую частоту развития отдаленных метастазов и более высокие показатели выживаемости больных. Частота же возникновения регионарных метастазов была одинаковой при меланоме кожи конечностей — 34,2 % и других частей тела — 36,9 % ($p > 0,5$).

Сочетание неблагоприятных признаков ухудшало прогноз у больных локализованной меланомой кожи (рис. 1). При сочетании кровоточивости опухоли, как наиболее частого признака, свидетельствующего о сформировавшемся изъязвлении; воспаления и инфильтрации основания первичной меланомы, как характеристик, отражающих глубину инвазии и степень повреждения окружающих тканей; узловой формы и быстрого роста, как характеристик биологических особенностей опухоли, вероятность развития отдаленных метастазов в последующий период наблюдения составила 79,8 %. В группе пациентов с медленно растущими, плоскими меланомами без кровоточивости, воспаления и инфильтрации основания этот же показатель составил 21,2 % ($p < 0,001$; $t = 8,8$). Показатели пяти- и десятилетней выживаемости в этих группах составили $(30,2 \pm 5,5)$ и $(15,5 \pm 5,2)$ % против $(89,7 \pm 4,0)$ и $(82,5 \pm 5,4)$ % соответственно ($p < 0,001$).

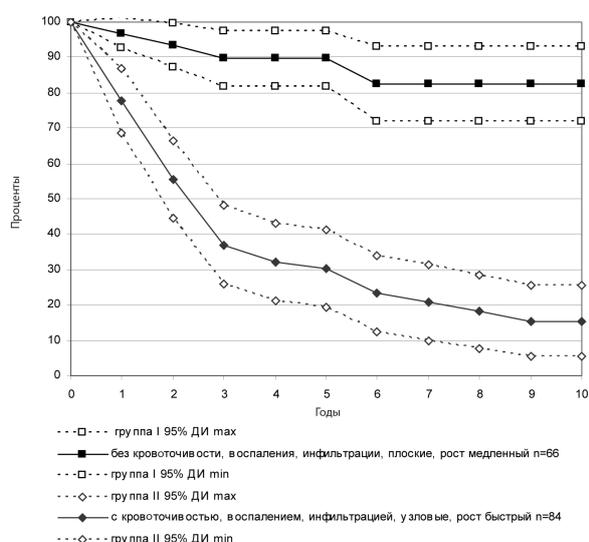


Рис. 1. Актуариальная скорректированная выживаемость больных локализованной меланомой кожи при комбинированном и комплексном лечении в зависимости от наличия пяти наиболее значимых клинических факторов прогноза (с 95 % доверительным интервалом — ДИ)

По литературным данным, принадлежность больных меланомой к женскому полу связана с благоприятным прогнозом [4, 9, 11–13, 17]. Результаты нашего исследования не подтверждают этого. Показатели пяти- и десятилетней выживаемости в группе женщин были достоверно выше и составили $(69,7 \pm 2,8)$ и $(62,2 \pm 3,2)$ % против $(54,3 \pm 4,0)$ и $(43,3 \pm 4,4)$ % соответственно в группе мужчин ($p < 0,05$ и $p = 0,01$). Данное преимущество можно объяснить значительным преобладанием у женщин меланом кожи конечностей — 51,9 против только 18,6 % наблюдений в группе мужчин ($p < 0,001$), тогда как меланомы кожи туловища наблюдались реже у женщин и чаще у мужчин — 26,9 и 56,2 % соответственно ($p < 0,001$). Число пациентов с опухолями кожи головы и шеи, а также акральной локализации было сравнимым — 12,0 % против 17,0 ($p > 0,1$) и 9,1 % против 7,2 ($p > 0,2$) соответственно.

Стратификационный анализ выживаемости с учетом локализации первичной опухоли не выявил статистически достоверного влияния пола пациентов на результаты комбинированного и комплексного лечения. Показатели пяти- и десятилетней выживаемости в группе женщин с меланомами конечностей составили $(80,5 \pm 3,3)$ и $(71,6 \pm 4,1)$ % против $(65,2 \pm 8,5)$ и $(60,5 \pm 9,1)$ % в группе мужчин ($p > 0,1$ и $p > 0,2$ соответственно). Пяти- и десятилетняя выживаемость женщин с меланомами туловища составила $(61,3 \pm 5,8)$ и $(54,7 \pm 6,4)$ % против $(52,6 \pm 5,2)$ и $(40,6 \pm 5,7)$ % у мужчин соответственно ($p > 0,2$ и $p > 0,2$). При проведении стратификационного анализа, который дополнительно учитывает такие морфологические критерии, как толщину и уровень инвазии первичной опухоли, различия в выживаемости в зависимости от пола были еще менее заметными.

Оценка прогноза у больных клинически локализованной меланомой кожи была бы неполной без учета состояния регионарных лимфатических коллекторов. В процессе обследования и проведения комбинированного этапа лечения регионарные метастазы меланомы кожи были диагностированы у 120 (23,9 %) больных, при этом у 89 (17,7 %) они были клинически определяемы ($pN+b$), а у 31 (6,2 %) пациента носили субклинический характер ($pN+a$) и были выявлены только при морфологическом исследовании удаленных лимфатических узлов. Еще у 60 (12,0 %) больных исследуемой группы регионарные метастазы меланомы кожи проявились в виде регионарных рецидивов в ранее интактных лимфатических узлах ($pN0 RR(+)$).

Таким образом, из 180 пациентов с тем или иным вариантом регионарных метастазов только у 89 (49,4 %) они были диагностированы посредством осмотра, пальпации и ультразвукового исследования, а у 91 (50,6 %) больного регионарные метастазы имели субклинический характер.

Выявление субклинических метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных локализованной меланомой кожи является принципиально важным вопросом. Развитие гематогенной диссеминации у пациентов с субклиническими регионарными метастазами наблюдали в 76,9 % случаев, в группе с клинически определяемыми метастазами в регионарные лимфатические узлы — в 74,2 % случаев против 29,5 у больных, не имевших регионарных метастазов ($p < 0,001$).

Размер пораженных лимфатических узлов оказывал влияние только на показатели пятилетней выживаемости, которые составили в группе субклинических микрометастазов ($48,5 \pm 5,5$) против ($27,3 \pm 5,1$) % в группе клинически определяемых регионарных метастазов ($p < 0,05$) (рис. 2). Однако статистическая значимость различий между этими группами исчезала уже к шестому году наблюдения, а к восьмому уровень выживаемости становился практически сравнимым. Десятилетняя выживаемость в группе больных с субклиническими регионарными метастазами составила ($28,0 \pm 5,3$) % против ($22,2 \pm 4,9$) % в группе клинически определяемого поражения лимфатических узлов ($p > 0,5$), в сравнении с больными без метастазов в лимфатические узлы — ($77,7 \pm 2,6$) и ($74,2 \pm 2,8$) % соответственно ($p < 0,001$) (см. рис. 2).

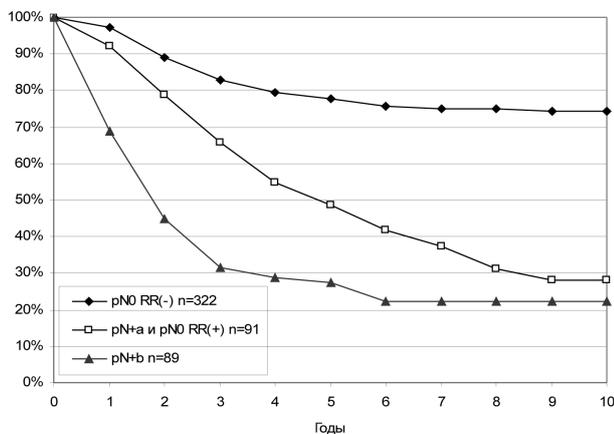


Рис. 2. Десятилетняя актуаральная скорректированная выживаемость больных локализованной меланомой кожи после комбинированного и комплексного лечения в зависимости от наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы и их клинического состояния

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что клиническое исследование пигментного образования кожи позволяет не только диагностировать собственно меланому кожи, но и прогнозировать течение заболевания в отношении как риска регионарных, так и вероятности развития гематогенных метастазов. Наиболее прогностически ценны данные об инфильтрации основания, кровоточивости, быстром росте, узловом росте и воспалении. Такой подход позволяет объективно выбрать адекватный объем лечения, а также оценить степень успешности планируемой терапии.

Выполненный статистический анализ показал, что субклинические регионарные метастазы являются настолько же неблагоприятным фактором прогноза, как и клинически определяемое метастатическое поражение лимфатических узлов. Субклиническое поражение может составлять половину всех случаев регионарных метастазов. Поэтому для объективной оценки стадии и прогноза заболевания помимо исследования клинических данных желательнее тщательное исследование регионарных лимфатических коллекторов.

Список литературы

1. Березкин Д. П. Метод расчета показателей наблюдаемой и скорректированной выживаемости онкологических больных / Д. П. Березкин // Вопросы онкологии. — 1982. — Т. 28, № 11. — С. 12–19.
2. Двойрин В. В. Статистическая оценка эффективности лечения онкологических больных методом построения таблиц дожития при клинических испытаниях: методические рекомендации / В. В. Двойрин. — М., 1985.
3. Демидов Л. В. К вопросу о прогнозе при меланоме кожи / Л. В. Демидов // Опухоли опорно-двигательного аппарата: сб. науч. трудов / под ред. Н. Н. Трапезникова — М., 1981. — Вып. 8. — С. 143–147.
4. Иконописов Р. Пигментные опухоли / Р. Иконописов, Р. Райчев, С. Киров, И. Черноземски. — София: Медицина и физкультура, 1977.
5. Кудрявцев Д. В. Адьювантная химиотерапия как компонент комплексного лечения больных меланомой кожи / Д. В. Кудрявцев, Г. Т. Кудрявцева, Ю. С. Мардынский // Вопросы онкологии. — 2008. — Т. 54, № 2. — С. 170–177.
6. Кудрявцев Д. В. Прогностическое значение лимфатической инфильтрации опухоли у больных локализованной меланомой кожи / Д. В. Кудрявцев, Г. Т. Кудрявцева, Н. Ю. Двинских // Материалы XI Российского онкологического конгресса. — М., 2007. — С. 172.
7. Кудрявцев Д. В. Ультрафиолетовое излучение, фототип и меланома кожи / Д. В. Кудрявцев, Г. Т. Кудрявцева, Ю. С. Мардынский и др. // Экология человека. — 2006. — № 11. — С. 9–13.
8. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO 2007): англ. — М.: Изд. группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2007.
9. Нивинская М. М. Клиника и лечение меланомы кожи / М. М. Нивинская. — М.: Медицина, 1970. — С. 9.
10. Ойвин И. А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований / И. А. Ойвин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1960. — № 4. — С. 76–85.
11. Пожарисский К. М. Патоморфологическая характеристика и особенности меланомы кожи. Прогностические факторы / К. М. Пожарисский, А. Г. Кудайбергенова, Е. Е. Леенман // Практическая онкология. — 2001. — № 4. — С. 23–29.
12. Трапезников Н. Н. Пигментные невусы и новообразования кожи / Н. Н. Трапезников, А. С. Рабен, В. В. Яворский, Г. Б. Титинер. — М.: Медицина, 1976.
13. Фрадкин С. З. Меланома кожи / С. З. Фрадкин, И. В. Залуцкий. — Минск: Беларусь, 2000.
14. Armstrong B. K. Cutaneous melanoma / B. K. Armstrong, A. Kricke // Cancer Surv. — 1994. — Vol. 19–20. — P. 219–240.

15. Aviles J. A. Epidemiology and survival of cutaneous melanoma in Spain: a report of 552 cases (1994-2003) / J. A. Aviles, P. Lazaro, M. Lecona // *Rev. Clin. Esp.* — 2006. — Vol. 206, N 7. — P. 319–325.

16. Avril M. F. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study / M. F. Avril, S. Aamdal, J. J. Grob et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22, N 6. — P. 1118–1125.

17. Clark W. H. Jr. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression / W. H. Jr. Clark, D. E. Elder, D. G. Guerry et al. // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1989. — Vol. 81. — P. 1893–1904.

18. Eggermont A. M. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial / A. M. Eggermont, S. Suci, R. MacKie et al. // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, N 9492. — P. 1189–1196.

19. Garbe C. The sun and malignant melanoma / C. Garbe // *Hautarzt.* — 1992. — Vol. 43, N 5. — P. 251–257.

20. Jungnelius U. Dacarbazine-vindesine versus dacarbazine-vindesine-cisplatin in disseminated malignant melanoma. A randomised phase III trial / U. Jungnelius, U. Ringborg, S. Aamdal et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 34, N 9. — P. 1368–1374.

21. Kaufmann R. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group / R. Kaufmann, K. Spieth, U. Leiter et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 35. — P. 9001–9007.

22. Kavanagh D. Adjuvant therapies in the treatment of stage II and III malignant melanoma / D. Kavanagh, A. D. Hill, B. Dijkstra et al. // *Surgeon.* — 2005. — Vol. 3, N 4. — P. 245–256.

23. Kirkwood J. M. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 / J. M. Kirkwood, M. H. Strawderman, M. S. Ernstoff et al. // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14, N 1. — P. 7–17.

24. Lasithiotakis K. G. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003 / K. G. Lasithiotakis, U. Leiter, R. Gorkiewicz et al. // *Cancer.* — 2006. — Vol. 107, N 6. — P. 1331–1339.

25. Lejeune F. J. Phase III adjuvant studies in operable malignant melanoma (review) / F. J. Lejeune // *Anticancer Res.* — 1987. — Vol. 7, N 4B. — P. 701–705.

26. Little J. W. Melanoma: etiology, treatment, and dental implications / J. W. Little // *Gen. Dent.* — 2006. — Vol. 54, N 1. — P. 61–66; quiz. 67.

27. Masback A. Cutaneous malignant melanoma in southern Sweden 1965, 1975, and 1985. Prognostic factors and histologic correlations / A. Masback, J. Westerdahl, C. Ingvar et al. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79, N 2. — P. 275–283.

28. Schadendorf D. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG / D. Schadendorf, S. Ugurel, B. Schuler-Thurner et al. // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17, N 4. — P. 563–570.

29. Serrone L. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview / L. Serrone, M. Zeuli, F. M. Sega, F. Cognetti // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 19, N 1. — P. 21–34.

30. Spatz A. The role of the pathologist in management of patients with melanoma. / A. Spatz // *ESO Red Square Seminar® Skin Melanoma yesterday and today.* — Moscow, 2005. — P. 179–194.

31. Sturm R. A. Skin colour and skin cancer - MC1R, the genetic link / R. A. Sturm // *Melanoma Res.* — 2002. — Vol. 12, N 5. — P. 405–416.

32. Whitaker D. K. Guideline on the management of melanoma / D. K. Whitaker, W. Sinclair, Melanoma Advisory Board // *S. Afr. Med. J.* — 2004. — Vol. 94. — P. 699–707; quiz. 708.

CLINICAL PRESENTATION AND PROGNOSIS FOR PATIENTS WITH LOCALIZED CUTANEOUS MELANOMA UNDER THE CONDITIONS OF ECOLOGY DISCOMFORT

D. V. Kudryavtsev, G. T. Kudryavtseva,
Yu. S. Mardynsky, M. *Yu. Valkov, *M. L. Levit

*Medical Radiological Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences,
Obninsk, Russia*

**North State Medical University, Arkhangelsk, Russia*

We assessed the prognostic influence of the clinical features of primary cutaneous malignant melanoma (CMM) and the clinical status of the regional lymph nodes on long-term results of combined therapy. Our study included 502 CMM patients, residents of Kaluga region of Russia regarding as ecologically unfavorable. Combined therapy included preoperative irradiation (total 50 Gy in 5 consecutive days) and wide tumor excision with or without lymphadenectomy. CMM bleeding, ulceration, basal infiltration, rapid growth, nodal shape, inflammation, crust, preexisting nevus, pain, light trauma were statistically significantly associated with a high risk of regional and distant metastases, while the location on the extremities with a lower risk. There were no differences in the rate of hematogenic metastases and 10-year survival between patients with subclinical and clinically evident regional metastases: 77 vs 74 % and 28 vs 22 %, respectively ($p > 0,5$). Thus, the initial clinical signs of CMM can yield objective prognostic information. Preventive lymphadenectomy is still important due to high risk of subclinical lymph node affection.

Key words: malignant cutaneous melanoma, signes, regional metastases, prognosis.

Контактная информация:

Кудрявцев Дмитрий Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения дистанционной лучевой терапии ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН»

Адрес: 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Тел. (48439) 9-31-93; e-mail: dimvk@mrtc.obninsk.ru

Статья поступила 23.09.2008 г.