

Мария Игоревна Курдина¹, Наталья Николаевна Виноградова²,
Сергей Николаевич Заев³, Елена Юрьевна Лапина⁴

РОЛЬ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

¹ Профессор, д. м. н., заведующая, отделение дерматологии ФГУ ЦКБн УДП РФ
(121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, г. 15)

² Д. м. н., заведующая, канцер-регистр ФГУ ЦКБн УДП РФ
(121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, г. 15)

³ Инженер, канцер-регистр ФГУ ЦКБн УДП РФ
(121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, г. 15)

⁴ Студентка 6-го курса, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова
(119192, РФ, г. Москва, Ломоносовский просп., г. 31, к. 5)

Адрес для переписки: 117192, РФ, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 31, к. 5, факультет
фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Лапина Елена Юрьевна;
e-mail: Selena-stranger@yandex.ru

Представлены результаты 35-летнего наблюдения 3064 больных (средний возраст 66—69 лет) радикально излеченным раком кожи. У 27% из них, преимущественно мужчин (58—64%), выявлен повторный рак кожи; 68,4% опухолей диагностировано в течение 7 лет после излечения первого рака кожи. Возможность возникновения последующего рака кожи зависит от локализации первого рака кожи, если им был базальноклеточный рак, и не зависит, если первая опухоль — плоскоклеточный рак. Вероятность локализации повторного базальноклеточного рака на коже головы и шеи максимальна — 65—69%. После радикально излеченного рака кожи представляется целесообразным оставлять больных под наблюдением не менее 7 лет. Максимальное внимание следует уделять осмотру кожи головы и шеи у мужчин в возрасте 66—69 лет.

Ключевые слова: первично-множественный рак кожи, длительный мониторинг.

Заболеваемость злокачественными опухолями растет во всем мире, причем в структуре онкологических заболеваний большинства стран лидируют новообразования кожи, достигая 50% в США и Австралии [1—3]. Среди злокачественных неоплазий кожи первое место принадлежит раку кожи (РК), доля которого, по данным разных авторов, составляет 80—90% [4—6]. Например, в России в 2007 г. выявлены 327 880 больных РК. Стандартизованный показатель заболеваемости составил 24,3 на 100 000 населения: у мужчин — 25,9, у женщин — 22,9 (мировой стандарт) [1].

В структуре РК 45—90% приходится на долю базальноклеточного рака (БКР), который редко метастазирует, но отличается склонностью к метастазному течению [5], а также может предшествовать другой онкологической патологии, в том числе соматической, у 6—51,6% больных [6—8]. Повторный РК мало изучен, что связано, возможно, с плохой организацией диспансерной системы обслуживания больных, в частности отсутствием пре-

емственности, несоблюдением сроков и объемов проведения медицинских осмотров и их низким качеством в большинстве учреждений практического здравоохранения. Кроме того, онконастороженность в отношении метастазного РК как врачей, так и пациентов довольно низкая; сроки наблюдения после радикально излеченного РК недостаточны, а учет этой нозологии чрезвычайно труден. Длительный мониторинг лиц, излеченных от РК, в России ранее не проводили. Изложенные обстоятельства послужили основанием для проведения нашего исследования. Целью данной работы является оценка результатов длительного наблюдения больных, радикально излеченных от РК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В учреждениях Медицинского центра УД Президента РФ с 1974 по 2008 г. адекватное радикальное лечение РК было проведено 3064 пациентам: 1593 мужчинам (52%) и 1471 женщине (48%). Из них 37% относились к возрастной группе 70—75 лет. Клинический диагноз РК подтвержден морфологически (цитологически и/или гистологически) у всех пациентов. БКР выявлен у 2817 (91,9%) больных, плоскоклеточный рак (ПКР) — у 247 (8,1%). БКР одинако-

Таблица 1

Распределение первого РК в зависимости от пола и морфологии (n = 30)

Пол	БКР		ПКР		Всего РК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	1469	52,1	163	66,1	1632	50,8
Женщины	1348	47,9	84	33,9	1432	49,2

во часто диагностировали как у мужчин, так и у женщин, а ПКР — в 2 раза чаще выявляли у мужчин (табл. 1).

БКР у 2816 (99,9%) больных выявлен на I стадии и только у одного (0,03%) — на II. ПКР обнаружен на I стадии у 197 (80%) больных, на II — у 44 (17,8%), на III — у 6 (2,2%).

Преимущественная локализация первичного РК — голова и шея (67,1%), реже опухоль располагалась на туловище (24,4%), верхних и нижних конечностях (4,8 и 3,7% соответственно) (табл. 2).

Информацию о пациентах экспортировали из базы Канцер-регистра в формат файла для табличных расчетов Microsoft Excel. Обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с применением пакета Statistica 6. Для определения связи между признаками использовали критерий согласия Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 3064 пациентов, радикально излеченных от первичного РК, у 819 (27%) в последующем выявлены другие новообразования кожи. Все последующие опухоли кожи не были рецидивами предыдущих.

Второй РК

Динамика выявления второго РК отражена на рис. 1. Группу больных вторым РК, обнаруженным после излеченного первого, составили 496 (60,6%) мужчин и 323 (39,4%) женщины (рис. 2), средний возраст — 69 лет.

Таблица 2

Распределение первого РК в зависимости от локализации и морфологии (n = 3064)

Локализация	БКР		ПКР		Всего РК	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Голова + шея	1901	67,48	155	62,95	2056	67,10
Туловище	693	24,59	54	21,91	747	24,38
Верхние конечности	132	4,68	14	5,58	146	4,77
Нижние конечности	91	3,25	24	9,56	115	3,75
Всего	2817	100	247	100	3064	100

Опухоль преимущественно располагалась на коже головы и шеи — у 539 (65,8%) больных; реже — на туловище у 219 (26,7%); в единичных случаях — на нижних — у 32 (3,9%) и верхних — у 29 (3,5%) конечностях. У 726 (88,6%) пациентов морфологически верифицирован БКР (группа А), а у 93 (11,4%) — ПКР (группа В) (рис. 3). У 676 (93,1%) пациентов группы А последующей опухолью кожи снова стал БКР, а у 50 (6,9%) — ПКР. В группе В у 72 (77,4%) больных в последующем развился БКР, а у 21 (22,6%) — ПКР (рис. 4). Второй рак выявляли чаще всего на протяжении 7 лет после излеченного первого РК, с максимумом для БКР — в течение первого года, а ПКР — 6 мес наблюдения (см. рис. 1).

Таким образом, второй РК, как правило БКР, чаще выявляли у мужчин, преимущественно на голове, через 6—12 мес после излеченного первого РК. Средний возраст больных составил 69 лет.

Третий РК

Три метакхронные опухоли кожи диагностированы у 220 (7,1%) пациентов, ранее полноценно леченных по поводу РК. В эту группу вошли 139 (63,2%) мужчин и 81 (36,8%) женщина, средний возраст которых составил 66 лет. Наиболее типичной локализацией третьего РК, как и в предыдущем случае, была голова и шея — у 169 (76,8%) больных. У 34 (15,5%) пациентов РК располагался на туловище, у 9 (4,0%) — на верхних конечностях и у 8 (3,6%) — на нижних конечностях. Таким образом, при метакхронном РК сохранялась типичная локализация опухоли. У 205 (93,2%) больных диагностирован БКР, у 15 (6,8%) — ПКР. Последовательность возникновения опухолей с учетом морфологии представлена в табл. 3. Таким образом, третий РК выявляли преимущественно у мужчин, чаще всего на коже головы и шеи, через 1—2 года после излеченного второго РК. Средний возраст больных

Таблица 3

Последовательность возникновения опухолей (до третьего РК) в зависимости от морфологии (n = 220)

Последовательность	Число больных	
	абс.	%
БКР—БКР—БКР	171	77,73
БКР—БКР—ПКР	8	3,64
БКР—ПКР—БКР	12	5,45
БКР—ПКР—ПКР	3	1,36
ПКР—БКР—БКР	19	8,64
ПКР—БКР—ПКР	2	0,91
ПКР—ПКР—БКР	3	1,36
ПКР—ПКР—ПКР	2	0,91

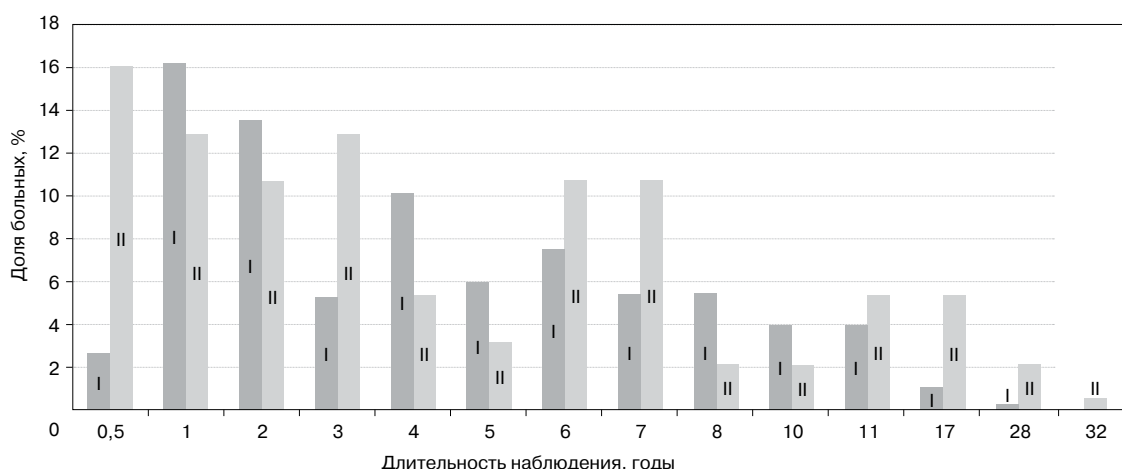


Рисунок 1. Динамика выявления второго РК. I — БКР; II — ПКР.

составил 66 лет. Морфологически у большинства больных третьим РК был БКР.

Четвертый РК

Четыре метакронные опухоли кожи выявлены у 65 (2,1%) пациентов. Эту группу составили 42 (64,6%) мужчины и 23 (35,4%) женщины в возрасте от 57 до 81 года. Типичной локализацией четвертого РК по-прежнему была голова и шея — у 40 (61,5%) больных. На коже туловища опухоль располагалась у 17 (26,2%) пациентов, на верхних конечностях — у 7 (10,8%) и на нижней конечности — лишь у одного (2,5%). БКР страдали 59 (90,8%), а ПКР — 6 (9,2%) больных (табл. 4). Итак, четвертый РК, как правило БКР, диагностировали чаще у мужчин, на коже головы, в среднем через 4,5 года после излечения третьего РК. Средний возраст больных составил 69 лет.

Пятый РК

Пять неоплазий кожи и более диагностировали только в группе А, в группе В за исследуемый период выяв-

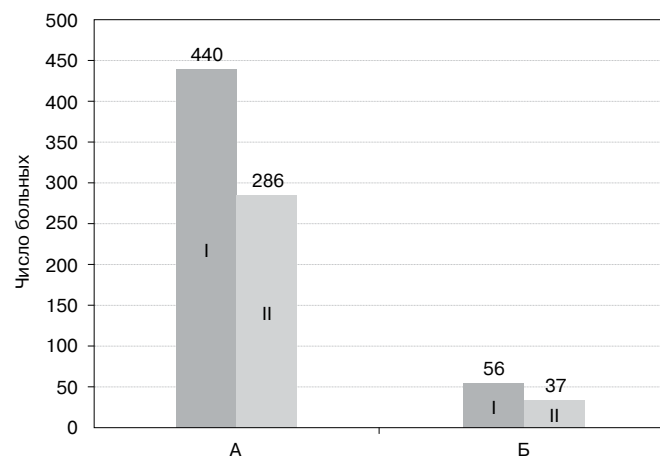
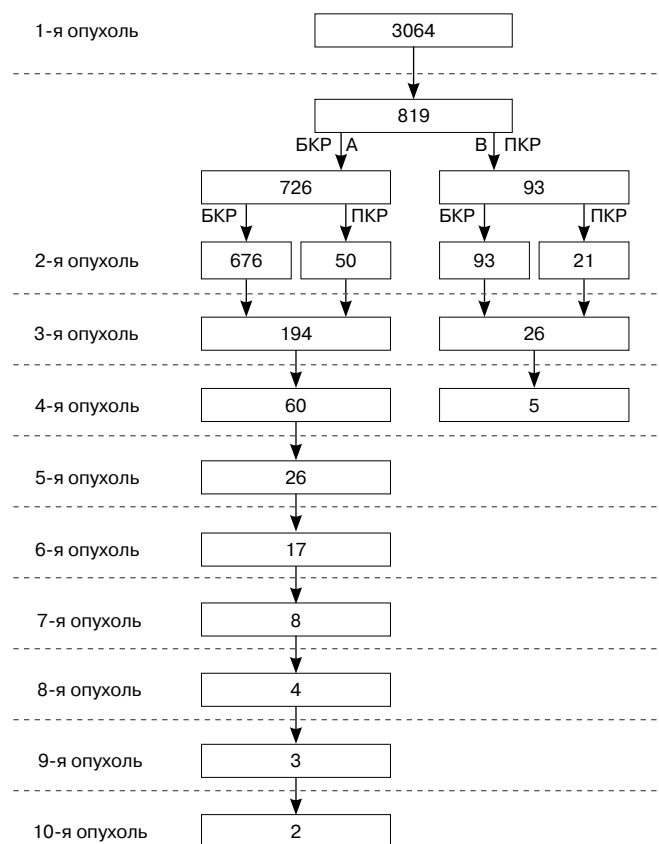


Рисунок 2. Распределение больных с выявленной второй опухолью кожи по полу и морфологии первой опухоли (n = 819). I — мужчины; II — женщины. А. БКР. Б. ПКР.

лено не больше 4 опухолей. Пять новообразований диагностировали у 26 (0,8%) пациентов: 15 (58,3%) мужчин и 11 (41,7%) женщин, средний возраст больных 60,5 года. Преимущественная локализация осталась той же — голова и шея — у 14 (54,2%) пациентов, несколько реже — на туловище — у 12 (45,8%) больных. Локализации на конечностях ни разу не зарегистрировано. БКР диагностировали у 23 (87,5%), а ПКР — у 3 (12,5%) пациентов.



Шестой РК

Шесть метакронных опухолей кожи выявлено у 17 (0,5%) больных: 10 (58,8%) мужчин и 7 (41,2%) женщин, средний возраст 63,1 года. Только в этой группе основной локализацией РК было туловище — у 11 (64,2%) пациентов. На коже головы и шеи опухоль располагалась у 6 (35,8%) человек. У 15 (88,2%) больных верифицирован БКР, а у 2 (11,8%) — ПКР.

Седьмой РК

Семь новообразований обнаружили у 8 больных: 7 (87,5%) мужчин и одной (12,5%) женщины. На коже головы опухоль располагалась у 5 (62,5%), на коже нижних конечностей — у 3 (37,5%) пациентов. У всех больных седьмой опухолью был БКР.

Последующий РК

Восемь опухолей диагностированы у 4 (0,13%) пациентов, 9 — у 3 (0,1%), 10 — у 2 (0,06%). Одному мужчине диагноз БКР был поставлен 13 раз последовательно в разные годы, 8 опухолей и более выявляли только у мужчин, преимущественно на коже головы (60%), через 6—12 мес после излеченного предыдущего РК. Средний возраст больных составил 66 лет.

Статистически достоверно доказано, что возможность возникновения последующего РК зависит от локализации первого, если первой опухолью был БКР (табл. 5) ($\chi^2 = 14,3$, что больше критического значения 13,2 при $\alpha = 1\%$), и не зависит, если первая опухоль — ПКР (табл. 6) ($\chi^2 = 8,5$, что меньше критического значения 13,2 при $\alpha = 1\%$). Доверительный интервал для вероятности возникновения последующего РК после излеченного первичного БКР на коже головы и шеи составляет от 65 до 69%, туловища — от 23 до 27%, верхних и нижних конечностей — от 3,6 до 5,2 и от 3 до 3,6% соответственно (с надежностью 99%).

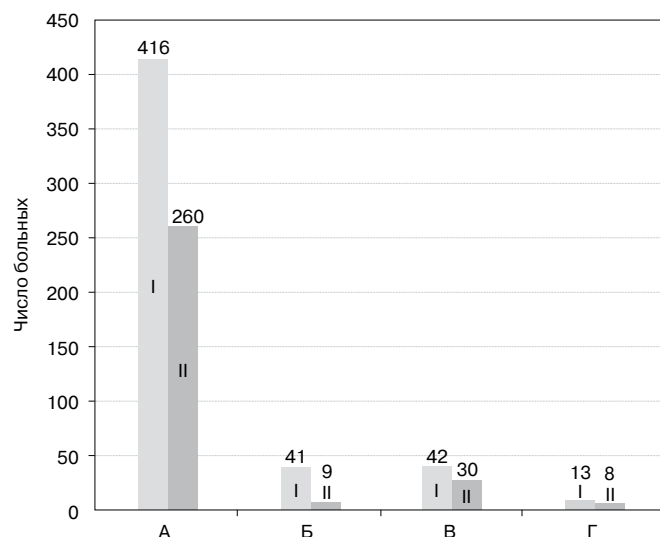


Рисунок 4. Распределение больных второй опухолью кожи по полу в зависимости от морфологии (n = 819). I — мужчины; II — женщины.

А. БКР—БКР. **Б.** БКР—ПКР. **В.** ПКР—БКР. **Г.** ПКР—ПКР.

Таблица 4

Последовательность возникновения опухолей (до четвертого РК) в зависимости от морфологии (n = 65)

Последовательность	Число больных	
	абс.	%
БКР—БКР—БКР—БКР	49	75,38
БКР—БКР—БКР—ПКР	5	7,69
БКР—БКР—ПКР—БКР	1	1,54
БКР—БКР—ПКР—ПКР	—	—
БКР—ПКР—БКР—БКР	2	3,08
БКР—ПКР—БКР—ПКР	1	1,54
БКР—ПКР—ПКР—БКР	2	3,08
БКР—ПКР—ПКР—ПКР	—	—
ПКР—БКР—БКР—БКР	2	3,08
ПКР—БКР—БКР—ПКР	—	—
ПКР—БКР—ПКР—БКР	—	—
ПКР—БКР—ПКР—ПКР	—	—
ПКР—ПКР—БКР—БКР	3	4,62
ПКР—ПКР—БКР—ПКР	—	—
ПКР—ПКР—ПКР—БКР	—	—
ПКР—ПКР—ПКР—ПКР	—	—

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее крупный длительный мониторинг лиц, излеченных от РК, принадлежит канадским ученым Z. Nugent и соавт. (2005) [9]. В исследование были включены 43 275 человек, у которых в анамнезе был РК, с 1956 по 2000 г. проживавших в провинции Манитоба. Развитие повторных новообразований кожи зарегистрировано авторами у 33% больных. Эти данные близки к результатам нашей работы — после адекватного радикального лечения повторный РК выявлен у 27% пациентов.

При менее крупных и более коротких исследованиях количество повторного РК выше в 1,5—2 раза. Так, M. R. Karagas и соавт. (1998) [13] наблюдали 1805 пациентов в течение 7 лет после излечения РК; D. Czarnecki и соавт. (1994) [14] — 481 пациента в течение 3 лет; A. Marghoob и соавт. (1993) [15] — 260 пациентов. Повторный РК возникал у 40% [13], 60% [14] и 45% [15] больных соответственно.

Таблица 5

Зависимость между локализацией БКР и его развитием

Локализация БКР	Общее число больных БКР	Число больных БКР с повторным РК (фактическое)	Число больных БКР (фактическое)	Число больных БКР с повторным РК (ожидаемое)	Число больных БКР (ожидаемое)
Голова	1832	450	1382	472	1360
Шея	69	22	47	18	51
Туловище	693	210	483	178	514
Верхние конечности	132	27	105	34	98
Нижние конечности	91	17	74	24	68
Итого	2817	726	2091	726	2091
χ^2	14,335	–	–	–	–
P	0,01	–	–	–	–

По мнению Z. Nugent и соавт. (2005) [9], РК чаще страдали мужчины в среднем возрасте 74,3 года, что соответствует нашим данным (РК чаще выявляли у мужчин 70—75 лет). Результаты, полученные М. R. Karagas и соавт. (1998), свидетельствуют, что больные были почти на 10 лет моложе (в среднем 63,1 года) [13].

В работе Z. Nugent и соавт. (2005) [9] повторные новообразования кожи зарегистрированы у 16% больных, излеченных от первичного БКР, и у 17% — от ПКР. По нашим данным, это происходит в 1,5—2 раза чаще — у 25,8% больных, излеченных от БКР и у 37,7% — от ПКР.

М. R. Karagas и соавт. (1998) [13] установили: после излеченного первого РК БКР развивается у 33% больных, а ПКР — у 7%. По нашим данным, эти показатели несколько ниже: БКР — у 23,7%, ПКР — у 3% пациентов. Пик выявления повторных опухолей кожи, по мнению М. R. Karagas и соавт. (1998) [13] и D. Czarnecki и соавт. (1994) [14], приходится на 3-й год после излечения от первого РК, а по данным Z. Nugent и соавт. (2005) [9] и A. Marghoob и соавт. (1993) [15] — на 4-й и 5-й год соответственно. Наши результаты свидетельствуют, что второе новообразование кожи выявляют чаще всего на

Таблица 6

Зависимость между локализацией ПКР и его развитием

Локализация ПКР	Общее число больных ПКР	Число больных ПКР с повторным РК (фактическое)	Число больных ПКР (фактическое)	Число больных ПКР с повторным РК (ожидаемое)	Число больных ПКР (ожидаемое)
Голова	148	60	88	56	92
Шея	7	5	2	3	4
Туловище	54	21	33	20	34
Верхние конечности	14	2	12	5	9
Нижние конечности	24	5	19	9	15
Итого	247	93	154	93	154
χ^2	8,5168	–	–	–	–
P	0,01	–	–	–	–

1-м и 7-м годах мониторинга после излечения от РК (см. рис. 1). Однако у 4% пациентов второй РК обнаружен на 10-м, у 4% — на 11-м году наблюдения. У 1,5% больных опухоли выявлены через 16, 17 и 21 год после излеченного первого РК. Таким образом, общепринятый 5-летний период наблюдения за пациентами, излеченными от РК, по-видимому, недостаточен.

ВЫВОДЫ

У 819 (27%) больных, излеченных от РК, выявлен повторный РК. Из них у 97% пациентов выявлено не более четырех опухолей. Повторным РК преимущественно страдают мужчины (58—64%). Средний возраст больных составляет 60—69 лет.

Возможность возникновения последующего РК зависит от локализации первого РК, если им был БКР, и не зависит, если первая опухоль — ПКР. Вероятность локализации повторного БКР на коже головы и шеи максимальная — 65—69%.

После радикально излеченного РК представляется целесообразным оставлять больных под наблюдением не менее 7 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 3 (прил. 1). — 158 с.
2. Мерабишвили В. М., Старинский В. В. Злокачественные новообразования в мире и на некоторых территориях России (достоверность учета) // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. «Проблемы управления качеством онкологической помощи населению Российской Федерации». — Казань, 2007. — С. 101—105.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta (GA): American Cancer Society, 2007. — 56 p.
4. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М. И. Давыдова. — М.: РАС, 2005. — 350 с.
5. Клиническая дерматология: руководство для врачей / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. II. — 928 с.
6. Курдина М. И. Активное выявление злокачественных новообразований кожи: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 222 с.
7. Малишевская Н. П. Клинико-эпидемиологические особенности злокачественных новообразований кожи на Среднем Урале (влияние экологических факторов, предопухолевый фон, организация раннего выявления и профилактики): Дис... д-ра мед. наук. — Екатеринбург, 1999. — 308 с.
8. Recent trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in the East of Scotland, 1992—2003 / Brewster D. H., Bhatti L. A., Inglis J. H., Nairn E. R., Doherty V. R. // Br. J. Dermatol. — 2007. — Vol. 156, N 6. — P. 1295—1300.
9. Risk of second primary cancer and Death Following a Diagnosis of Nonmelanoma Skin Cancer / Nugent Z., Demers A. A., Wiseman M. C., Mihalciou C., Kliever E. V. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2005. — Vol. 14, N 11. — P. 2584—2590.
10. Чиссов В. И. Первично-множественные злокачественные опухоли: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 336 с.
11. Chen J., Ruczinski I., Jorgensen T. J. et al. Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy // J. Natl. Cancer. Inst. — 2008. — Vol. 100, N 17. — P. 1215—1222.
12. Коленько Н. Г. Современные подходы к диспансерному наблюдению больных раком кожи: Дис... канд. мед. наук. — М., 2009. — 163 с.
13. Occurrence of other cancers among patients with prior basal cell and squamous cell skin cancer / Karagas M. R., Greenberg E. R., Mott L. A., Baron J. A., Ernster V. L. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 1998. — Vol. 7, N 2. — P. 157—161.
14. The development of nonmelanocytic skin cancers in people with a history of skin cancer / Czarnecki D., Mar A., Staples M., Giles G., Meehan C. // Dermatology. — 1994. — Vol. 189, N 4. — P. 364—367.
15. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma / Marghoob A., Kopf A. W., Bart R. S., Sanfilippo L., Silverman M. K., Lee P., Levy E., Vossaert K. A., Yadav S., Abadir M. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1993. — Vol. 28, N 1. — P. 22—28.

Поступила 01.06.2010

*Maria Igorevna Kurdina¹, Natalia Nikolayevna Vinogradova³,
Sergey Nikolayevich Zayev³, Elena Yurievna Lapina⁴*

THE ROLE OF LONG-TERM FOLLOW-UP IN PRIMARY MULTIPLE SKIN CANCER DETECTION

¹ MD, PhD, Professor, Head, Dermatology Department, CCH, RF President's AD
(15, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, RF, 121359)

² MD, PhD, Head, Cancer Register, CCH, RF President's AD
(15, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, RF, 121359)

³ Engineer, Cancer Register, CCH, RF President's AD
(15, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, RF, 121359)

⁴ 6th-Year Student, Fundamental Medicine Department, M. V. Lomonosov MSU
(31/5, Lomonosovsky pr., Moscow, RF, 119192)

Address for correspondence: Lapina Elena Yurievna, Fundamental Medicine Department, M. V. Lomonosov MSU, 31/5, Lomonosovsky pr., Moscow, RF, 119192; e-mail: Selena-stranger@yandex.ru

The paper overviews results of a 35-year follow-up of 3064 patients (mean age 66 to 69 years) undergoing curative treatment for skin cancer. Of these patients 27% (mainly males: (58—64%)) developed second skin cancer; 68.4% of tumors were detected within 7 years following first skin cancer cure. The risk of second skin cancer depends on first cancer location in case of basal-cell carcinoma and does not depend on the location in case of squamous-cell carcinoma. The risk of second basal-cell carcinoma development on head and neck skin is maximal and reaches 65 to 69%. Patients undergoing curative treatment for skin cancer should continue under follow-up at least for 7 years. Examination should focus on head and neck skin in males of 66 to 69 years of age.

Key words: primary multiple skin cancer, long-term follow-up.