

УДК 616.5-006.81-039.3

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ МЕЛАНОМЕ КОЖИ

А.Ю. Марочко¹, Т.Ф. Боровская¹, Ю.В. Соболева²

¹ Хабаровский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН,

² Хабаровский краевой клинический центр онкологии (680042 г. Хабаровск, Воронежское шоссе, 164)

Ключевые слова: меланома кожи, прогноз, выживаемость.

Изучена 5- и 10- летняя выживаемость 430 больных первичной меланомой кожи, получавших лечение в онкологических учреждениях Хабаровского края в 1990–2003 гг. Наиболее неблагоприятным оказался прогноз для мужчин при локализации опухоли в области головы и шеи, а также для обоих полов при поражении кожи стоп. Зарегистрировано большое число изъязвившихся меланом. Частота изъязвления непосредственным образом связана со степенью распространения первичной опухоли и является важным универсальным фактором прогноза. Последний при изъязвлении значительно ухудшался. Частота невогенных опухолей и меланом, развившихся *de novo*, в Хабаровском крае была примерно одинакова. Прогноз при меланоме, возникшей *de novo*, более неблагоприятный. Влияние этого фактора в наибольшей степени было выражено у женщин.

Значение для прогноза при меланоме кожи (МК) таких факторов, как уровень инвазии, толщина первичного очага, вовлечение в процесс регионарных лимфоузлов и возникновение отдаленных метастазов общеизвестно. В настоящее время они рассматриваются в качестве независимых предикторов, что нашло свое отражение в классификации по системе TNM. В то же время для определения тактики лечения и последующего диспансерного наблюдения необходимо учитывать пол пациента, локализацию новообразования, наличие изъязвления, фон, на котором возникла меланома (невус или *de novo*).

Материал и методы. Была изучена 5- и 10-летняя выживаемость 461 больного МК (166 мужчин и 295 женщин), получавших лечение в онкологических учреждениях Хабаровского края в 1990–2003 гг. (60,6% от общего числа заболевших в крае за этот период). Подобный срок наблюдения был выбран исходя из того, что в подавляющем большинстве случаев так называемая латентная фаза развития МК или фаза радиального роста может продолжаться от 2 до 10 лет [4, 10]. В связи с этим 49 больных (11,4%) с длительностью анамнеза от 5 до 10 лет, у которых опухоль могла возникнуть как *de novo*, так и на фоне приобретенного, пролиферирующего невуса из данной выборки были исключены. У 31 пациента (6,7%) были выявлены метастазы меланомы без клинически определяемого первичного очага. При первичной опухоли (430 наблюдений) наряду со стадией заболевания и уровнем инвазии по Кларку [10] учитывалось наличие изъязвления новообразования [7], а также

длительность существования опухоли и предшествующего пигментного невуса.

На основании данных анамнеза пациенты с первичной МК были разделены на три группы:

1. МК, развившаяся на месте врожденного невуса – 108 случаев;

2. МК, развившаяся на фоне приобретенного, существовавшего более 10 лет невуса – 81 случай;

3. МК, возникшая *de novo*, с длительностью анамнеза до 5 лет – 192 случая.

Статистическая обработка результатов была выполнена в пакете программ Statistica 6.0. Для однофакторного анализа выживаемости использовались методы Каплана–Майера, критерии Log-Rank и Gehan's Wilcoxon.

Результаты исследования. 5-летняя выживаемость среди женщин с МК (53,2±2,9%) была значима выше, чем у мужчин (41,0±3,8%), однако через 10 лет наблюдения половые различия нивелировались: 37,9±3,8 и 24,4±4,3% соответственно.

У женщин чаще встречались МК нижних конечностей (36,3%) и туловища (35,9%), у мужчин – МК туловища (57,8%), опухоли нижних конечностей диагностировались у них значительно реже (15,7%). Существенных половых различий в частоте поражения верхних конечностей (12,5 и 6,6%) и области головы и шеи (9,2 и 12,1% соответственно) выявлено не было.

По результатам лечения наиболее выраженные половые различия наблюдались при МК области головы и шеи: прогноз у мужчин был неблагоприятным как при 5-, так и при 10-летнем наблюдении. Наиболее высокие показатели выживаемости, как у мужчин, так и у женщин, отмечались при МК верхних конечностей. При этом для данной локализации у мужчин прогноз был благоприятнее, чем при МК головы и шеи и туловища при 10-летнем наблюдении. У женщин различия здесь не имели статистической значимости (табл. 1).

Отдельно изучена выживаемость больных МК различных отделов нижних конечностей (учитывая редкость данной локализации опухоли у мужчин, пол во внимание не принимался). При локализации опухоли на бедрах и голенях выживаемость отличалась незначительно, поэтому данные локализации рассматривались вместе. 5-летняя и 10-летняя выживаемость при МК нижних конечностей составила соответственно 58,8±4,9 и 50,0±6,9%. В то же время прогноз при поражении стоп был менее благоприятным: 41,9±8,7 и 21,1±9,6%. Критерии Log-Rank (p=0,006) и Wilcoxon

Таблица 1

Показатели 5- и 10-летней выживаемости при МК отдельных локализаций (M±m), %

| Локализация опухоли | 5-летняя выживаемость | | 10-летняя выживаемость | |
|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| | мужчин | женщин | мужчин | женщин |
| Нижняя конечность | 46,2±10,0 | 57,0±4,8 | 40,0±13,1 | 42,9±6,6 |
| Верхняя конечность | 72,7±14,1 ¹ | 64,9±7,8 | 71,4±18,4 ¹ | 46,7±13,3 |
| Туловище | 43,8±5,1 | 50,9±4,9 | 26,7±5,5 ¹ | 37,3±6,3 |
| Голова и шея | 20,0±9,2 ¹ | 63,0±9,5 ² | 7,1±7,1 | 50,0±12,9 ² |

¹ Различия с другими локализациями по полу при данном сроке выживаемости статистически значимо.

² Различия с мужчинами при данном сроке выживаемости по локализации статистически значимо.

Таблица 2

Влияние изъязвления опухоли на выживаемость больных МК различных локализаций (M±m), %

| Локализация опухоли | 5-летняя выживаемость | | 10-летняя выживаемость | |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| | при изъязвлении | без изъязвления | при изъязвлении | без изъязвления |
| Нижняя конечность | 41,0±5,4 | 78,0±5,9 ¹ | 19,5±6,2 | 73,3±8,2 ¹ |
| Верхняя конечность | 47,8±10,6 | 84,0±7,5 ¹ | 42,9±20,2 | 60,0±13,1 |
| Туловище | 35,0±4,7 | 60,6±4,9 ¹ | 18,0±4,9 | 46,6±6,5 ¹ |
| Голова и шея | 36,4±10,5 | 52,0±10,2 | 14,3±9,7 | 43,4±12,8 |
| Все локализации | 38,4±3,2 | 67,2±3,3 ¹ | 20,2±3,6 | 54,2±4,6 ¹ |

¹ Разница с группой «при изъязвлении» по сроку выживаемости статистически значима.

(p=0,026) подтвердили статистическую значимость различий.

У всех 430 пациентов с первичной МК изучено влияние на выживаемость изъязвления опухоли. Это осложнение диагностировано у 54 % больных, причем у мужчин и женщин оно встречалось практически с одинаковой частотой (58,2 и 51,6 %). Однако при отдельных локализациях МК были отмечены половые различия. Так, у мужчин наиболее часто изъязвлялись опухоли головы и шеи (65,0±10,9 против 33,3±9,2 % у женщин), а также туловища (59,4±5,0 и 43,4±4,8 % соответственно). В свою очередь у женщин несколько чаще изъязвлялись МК нижних конечностей (65,4±4,6 против 50,0±10,0 % у мужчин, p>0,05). Частота изъязвления напрямую зависела от уровня инвазии. Если при II уровне изъязвление отмечено у 30,8 % больных, то при V уровне – у 76,8 %. Отрицательное влияние изъязвления на прогноз заболевания было подтверждено и тестом Log-Rank.

Существенные различия в 5- и 10-летней выживаемости отмечались при МК нижних конечностей и туловища, 5-летней выживаемости – при МК верхних конечностей. Лучший прогноз при отсутствии изъязвления опухоли наблюдался при поражении головы и шеи, однако различия здесь были статистически недостоверными (табл. 2).

Каких-либо существенных различий в клинических проявлениях и течении МК, возникших на месте врожденных и приобретенных невусов на собственном материале отмечено не было.

87,5 % больных с опухолью *de novo* обратились за медицинской помощью в течение первых 2 лет с

Таблица 3

Выживаемость больных невогенной МК и развившейся *de novo* (M±m), %

| Пол | 5-летняя выживаемость | | 10-летняя выживаемость | |
|----------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| | МК невогенная | МК <i>de novo</i> | МК невогенная | МК <i>de novo</i> |
| Мужчины | 49,2±6,2 | 35,6±5,6 | 26,8±6,9 | 28,9±6,8 |
| Женщины | 62,1±4,4 | 46,2±4,6 ¹ | 51,6±6,2 | 32,3±5,8 ¹ |
| Оба пола | 57,7±3,6 | 42,2±3,6 ¹ | 41,9±4,8 | 30,9±4,4 |

¹ Разница с группой «МК невогенная» по сроку выживаемости статистически значима.

момента ее появления. С возрастом частота невогенных МК уменьшалась, а новообразований *de novo* увеличивалась. Среди больных старше 60 лет большинство МК возникли на неизменной коже (56,8±4,1 %), а на долю невогенных пришлось только 29,7±3,8 % наблюдений.

Существенных различий в частоте невогенных МК и МК *de novo* различных локализаций также не выявлено. Однако следует отметить, что 74,2±7,9 % новообразований стопы возникли *de novo*, в то время как среди МК других отделов нижних конечностей на их долю пришлось 41,2±4,9 %. МК *de novo* практически с одинаковой частотой встречались у мужчин (47,7 %) и у женщин (43,0 %). Половые различия в частоте невогенных опухолей также не были выраженными: 42,5 % – у мужчин и 44,8 % – у женщин. Прогноз при невогенных МК был более благоприятным, что особенно заметно при 5-летнем периоде наблюдения (табл. 3).

Запущенность процесса при МК *de novo* была значительно выше, чем при невогенных опухолях ($37,5 \pm 3,5$ и $26,4 \pm 3,2$ % соответственно). Однако 3-я и 4-я стадии при МК *de novo* у мужчин диагностировались чаще, чем при невогенных опухолях ($50,7 \pm 5,9$ и $32,3 \pm 5,8$ %), а у женщин подобных различий не было (29,4 и 23,4 %). Показатели выживаемости у женщин при невогенной МК были значительно выше, чем при МК *de novo* как при 5-, так и при 10-летних периодах наблюдения. У мужчин такой особенности не отмечено. В то время как прогноз у женщин при невогенной МК был лучше, что особенно заметно при анализе 10-летней выживаемости, при МК *de novo* половые различия были несущественными (табл. 3).

Изъязвление новообразования несколько чаще встречалось при МК *de novo* (57,3 %), чем при невогенных опухолях (51,9 %). Изъязвившиеся МК *de novo* практически с одинаковой частотой наблюдались у мужчин и женщин (61,6 и 54,6 % соответственно), а невогенные опухоли – несколько чаще у мужчин (60,0 и 47,9 %).

Вне зависимости от наличия или отсутствия изъязвления опухоли, выживаемость мужчин при МК различной природы существенно не отличалась. У женщин при неизъязвившихся новообразованиях различия также отсутствовали, но при изъязвлении прогноз при МК *de novo* ухудшался (Log-Rank Test – $p=0,067$, Wilcoxon Test – $p=0,14$). У пациентов обоих полов прогноз при изъязвлении МК *de novo* был значительно хуже, чем при изъязвлении невогенных опухолей (Log-Rank Test – $p=0,043$, Wilcoxon Test – $p=0,055$), в при отсутствии изъязвления различия были выражены в меньшей степени (Log-Rank Test – $p=0,088$, Wilcoxon Test – $p=0,07$).

Обсуждение полученных данных. Знание особенностей течения и основных факторов прогноза при МК имеет исключительно важное значение для выработки тактики лечения, назначения послеоперационной адъювантной терапии и диспансерного наблюдения за больными. При этом локализация опухоли считается одним из важнейших факторов риска развития метастазов [6, 12]. В нашем исследовании наиболее неблагоприятное течение заболевания отмечено у мужчин при локализации новообразования на коже области головы и шеи. Несмотря на то, что $85,0 \pm 8,2$ % мужчин обратились за медицинской помощью в течение первого года от момента появления первых клинических признаков МК (против $55,6 \pm 9,7$ % у женщин), запущенные формы новообразования у них диагностировались чаще ($45,0 \pm 11,4$ и $11,1 \pm 6,2$ % соответственно). Изъязвление опухоли также чаще отмечалось у мужчин. Различия в показателях 5-летней выживаемости на 1-й стадии заболевания не были статистически значимыми. Относительно небольшое число наблюдений не позволило нам провести анализ влияния поражения опухолью

различных отделов головы и шеи на отдаленные результаты лечения.

Наиболее благоприятный прогноз у мужчин отмечался при МК верхних конечностей. При этом частота запущенных форм и изъязвившихся опухолей существенно не отличалась от таковых при остальных локализациях. Возможно, это связано с преобладанием невогенных МК (63,6 %). У женщин зависимость выживаемости от локализации опухоли были выражены в меньшей степени.

Самой частой локализацией МК у женщин были нижние конечности. Соотношение числа мужчин и женщин здесь составило 1:4,1. Однако показатели выживаемости при поражении различных отделов нижних конечностей существенно отличались: прогноз при МК стоп был менее благоприятным, чем при новообразованиях кожи голени и бедер. У 53,3 % больных одновременно с опухолью или в течение первого года после операции диагностированы метастазы в регионарные лимфатические узлы. Следует отметить, что преобладание женщин среди заболевших при МК стоп было выражено в меньшей степени, чем при МК голени и бедер (соотношение по полу 1:2,4 и 1:5,0 соответственно). Неблагоприятное течение акральных МК отмечалось и ранее [4, 8]. Причем среди пациентов преобладали лица мужского пола, негроидной расы или азиаты [4]. На наш взгляд, подобная ситуация объясняется сочетанием ряда неблагоприятных факторов: постоянной механической травмой новообразования и, как следствие, большой частотой его изъязвления (93,5 %), особенностями кровоснабжения и строения лимфатической системы. Кроме того, 74,2 % МК стоп развились *de novo*.

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

К факторам, значительно ухудшающим прогноз, независимо от пола, возраста и локализации МК относится изъязвление новообразования [5, 7, 9], которое, по мнению В.А. Авербука и др. [5], связано с биологической агрессивностью опухоли и является этапом опухолевой прогрессии [11]. Неблагоприятное течение изъязвившихся МК отмечено и в нашем исследовании. В то же время появлению изъязвления способствует хроническая травма уже развившейся опухоли. Изъязвившаяся МК диагностирована у $65,8 \pm 3,4$ % пациентов, в анамнезе у которых отмечалась травма новообразования, в то время как при ее отсутствии изъязвление встречалось значительно реже ($44,6 \pm 3,2$ %). Причем нередко больные, в попытке «прикрыть» опухоль различными повязками и пластырем, сами способствовали ее травматизации.

Изъязвление МК непосредственным образом связано со степенью распространения первичной опухоли [6]. Поэтому большое число изъязвившихся новообразований в нашем исследовании отчасти может быть связано с тем, что у 43,8 % больных установлены IV и V уровни инвазии.

Вопрос о прогностическом значении фона возникновения меланом до настоящего времени остается малоизученным. Считается, что большинство их возникает на фоне врожденных или приобретенных пигментных невусов [1, 2]. Так, В.В. Анисимов [1] к невогенным относит МК, возникшие на фоне пигментных образований, существовавших не менее 5 лет. В то же время известно, что латентный период развития МК может продолжаться до 10 лет [4, 6, 10]. В связи с этим в группу невогенных МК нами были включены опухоли, возникшие на месте пигментных образований, существовавших более 10 лет. Как показало исследование, не менее 44 % МК в Хабаровском крае, относятся к развившимся *de novo*. В связи с этим изучение особенностей клинического течения этих новообразований представляет особый интерес.

МК невогенные и *de novo* значительно отличаются по эпидемиологическим характеристикам: если первые встречаются преимущественно до 60 лет, то вторые – у лиц пожилого возраста. Возникновение опухоли с травмой связывали 69,8 % больных невогенной МК и только 17,7 % больных опухолью *de novo* [3].

При невогенных МК преобладали опухоли черного и темно-коричневого цвета (70,4±3,3 против 55,2±3,6 % при МК *de novo*), в то время как беспигментные новообразования значительно чаще диагностировались при МК *de novo* (16,1±2,7 и 2,6±1,2 % соответственно). Известно, что отсутствие пигмента ассоциируется с низкой степенью дифференцировки опухоли и неблагоприятным прогнозом [6]. Возникновение МК *de novo* значительно ухудшало прогноз у женщин. У мужчин прогноз был неблагоприятным, независимо от фона, на котором развилось новообразование. Различия в прогнозе между невогенной МК и МК *de novo* в наибольшей степени были выражены при изъязвлении опухоли.

Выводы

1. Наиболее неблагоприятный прогноз при МК наблюдается у мужчин при локализации новообразования в области головы и шеи, а также у обоих полов при поражении стоп. Несколько более благоприятное течение отмечено при поражении опухолью кожи верхних конечностей.

2. Изъязвление МК является важным универсальным фактором прогноза. Развитие изъязвления непосредственным образом связано со степенью распространения первичной опухоли. Хроническая травма МК способствует возникновению изъязвления.

3. Частота невогенных МК и развившихся *de novo* в Хабаровском крае примерно одинакова. Прогноз при МК *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 невогенном новообразовании.

Литература

1. Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения): дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000. 97 с.
2. Ганина К.П., Налескина Л.А. Злокачественная меланома и предшествующие изменения кожи. Киев: Наукова Думка, 1991. 167 с.
3. Марочко А.Ю. Особенности клинического течения невогенной меланомы кожи и возникшей *de novo* // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. № 2. С. 39–41.
4. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. Минск: Беларусь, 2000. 221 с.
5. Averbuch 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, No. 4. P. 589–602.
6. Balch C.M. *Cutaneous melanoma*. St. Louis Missouri, 1998. 596 p.
7. 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, No. 16. P. 3635–3648.
8. 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.
9. 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 pro-posal of a new staging system // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 1039–1051.
10. Clarc W.H., Goldman L.I., Mastrangelo M.J. *Human malignant melanoma*. New York etc.: Grune and Stratton, 1979. 509 p.
11. Kashani-Sabet M., Shaikh L., Miller J.R. et al. NF- κ B in the Vascular Progression of Melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, No. 4. P. 617–623.
12. Meier F., Will S., Ellwanger U. et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma // *Br. J. Dermatol.* 2002. Vol. 147, No. 1. P. 62–70.

Поступила в редакцию 26.01.2010.

CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS IN CASE OF SKIN MELANOMA

A.Yu. Marochko, T.F. Borovskaya, Yu.V. Soboleva
Khabarovsk Branch of the Russian Oncological Scientific Centre named after N.N. Blokhin, RAMS, Khabarovsk Regional Clinical Oncologic Centre (164 Voronezhskoye Shosse Khabarovsk 680042 Russia)

Summary – The authors have studied 5 and 10-year survival of 430 patients with primary skin melanoma undergone treatment in the oncological departments of the Khabarovsk Krai in 1990–2003. The most unfavourable prognosis appeared to occur for men with the tumours localized on the head and neck and both sexes in case of foot skin lesions. There was a large number of ulcerated melanoma. The ulceration rate directly correlated to the extent of primary tumour dissemination, and was an important universal prognostic factor. Given the ulceration, it considerably worsened the situation. The occurrence of *de novo* tumours and melanomas in the Khabarovsk Krai was approximately equal. In case of *de novo* melanoma, the prognosis for the disease was more unfavourable. This factor was more evident with respect to women.

Key words: skin melanoma, prognosis, survival rate.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 1, p. 86–89.