

С.А. Тарков, А.Е. Михнин, К.В. Шелехова, О.С. Фролова, А.О. Нефедов

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМ КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Давно замечено, что меланомы кожи головы и шеи (МГШ) отличаются худшей выживаемостью по сравнению с меланомами других локализаций [1-4,6]. Однако этот факт до сих пор не имеет достаточного научного обоснования и не принимается в расчет при планировании лечения. Существует мнение о том, что при равной толщине по Бреслоу МГШ протекают в точности так же, как и меланомы остальных локализаций [5]. Вместе с тем, кожа области головы и шеи наиболее подвержена инсоляции. Кожный покров волосистой части головы по своему строению существенно отличается от других анатомических зон. Волосные фолликулы с высоким содержанием меланоцитов находятся глубоко в субдермальном слое, поэтому фаза горизонтального роста возникающих из них меланом, как правило, скрыта от наблюдения, а фаза вертикального роста сразу же сопровождается глубокой инвазией. Развитие опухоли в зоне с высокой плотностью кровеносных и лимфатических сосудов приводит к раннему метастазированию и существенно ухудшает прогноз.

В настоящем исследовании мы попытались определить особенности течения меланом кожи головы и шеи, а также установить влияющие на выживаемость клинические и патоморфологические факторы, понимание которых может способствовать разработке новых подходов к лечению этой сложной категории больных.

Материал и методика

Материалом исследования послужили клиническо-морфологические данные о 939 больных с гистологически верифицированной меланомой кожи различных анатомических локализаций, находившихся на лечении в клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1985 по 2003 г. У 133 пациентов меланомой располагалась на коже головы и шеи. Остальные 806 больных с локализацией опухоли на коже конечностей и туловища являлись контрольной группой.

При анализе медицинской документации включенных в исследование пациентов фиксировались следующие данные: пол и возраст больного, точная анатомическая локализация опухоли, стадия заболевания, сроки выявления регионарных и отдаленных метастазов, исход лечения. Регистрировались морфологические параметры первичной опухоли: толщина по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, наличие изъязвления, уровень митотической активности, степень лимфоидной инфильтрации, пигментация, клеточный тип и характер роста меланомы.

Статистический анализ полученных данных проводили в программе STATISTICA v. 7.0 StatSoft Inc. Общую и безрецидивную выживаемость рассчитывали по методу Kaplan-Meier. Влияние прогностических факторов на выживаемость оценивали в унивариантных и мультивариантных моделях Кокса.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным $p=0,05$. Сравнение в группах осуществляли с помощью непараметрических критериев: хи-квадрат, Манна-Уитни и точного критерия Фишера для малых выборок.

Результаты

Клинико-морфологические особенности МГШ. Пациенты с меланомами кожи головы и шеи в среднем были на 4 года старше, чем при других локализациях ($p<0,05$). Средний возраст больных с опухолями, локализованными в области лица (59,8г.), оказался достоверно выше, чем при других сублокализациях; при меланоммах волосистой части головы и шеи мужчины были в среднем на 4 года старше, чем женщины ($p<0,05$). Среди больных с меланомами кожи волосистой части головы преобладали мужчины 77% ($\chi^2=19,06$; $p<0,001$), при локализации опухоли на шее их доля составила 56% ($\chi^2=0,78$; $p>0,1$).

Поверхностно-распространяющиеся меланомы достоверно чаще встречались на шее (78%) и на лице (68%) по сравнению с волосистой частью головы (52%) ($p<0,05$). На туловище и конечностях этот тип меланом наблюдался у 57,4% больных. Частота веретенноклеточных МГШ составляла 19,1%, тогда как на туловище и конечностях веретенноклеточные меланомы наблюдались лишь у 11,5% больных ($p<0,05$).

У мужчин выявлено заметное преобладание глубокой инвазии (V уровень по Кларку) на голове и шее (33%) по сравнению с прочими локализациями (18,9%) $p<0,05$. Инвазия V уровня при меланоммах волосистой части головы встречалась достоверно чаще, чем при меланоммах лица (37% против 11%; $p<0,01$), и чаще, чем при меланоммах шеи (16%; $p<0,1$).

Наибольшей толщиной меланом по Бреслоу оказалась при локализации опухоли на волосистой части головы ($8,05\pm 1,04$ мм) и шее ($7,47\pm 1,22$ мм) с одинаковой медианой, равной 6 мм. Различия с более тонкими меланоммами, ло-

кализирующимися на коже лица и ушной раковине, имели высоко значимый характер ($p < 0,01$).

Изъязвление опухоли редко отмечалось при меланоме лица и ушной раковины (36,6% и 27% соответственно). При меланоме волосистой части головы изъязвленными были две трети опухолей (75%). На шее отмечалось изъязвление более чем у половины меланом (60,0%). При изучении содержания пигмента в МГШ выявлено преобладание опухолей с выраженной и умеренной пигментацией на шее (99%) по сравнению с ушной раковиной (66,7%) и лицом (69%); $p < 0,05$. Высокая и средняя митотическая активность отмечалась в меланоме волосистой части головы у 95,2% больных по сравнению с меланомой кожи лица (48,5%) и шеи (58,4%).

Общая выживаемость. Статистически значимые различия общей выживаемости отмечены между группами с локализацией первичной опухоли в области головы и шеи и на конечностях (лог-ранк тест, $p = 0,026$). Ход кривых выживаемости в группах пациентов с меланомой головы и шеи и меланомой туловища также заметно различался, однако различия не были статистически значимы (лог-ранк тест, $p = 0,32$, рис. 1). Медиана выживаемости больных с МГШ равнялась 50,0 мес., при меланоме туловища достигала 58,0 мес., при локализации опухоли на конечностях составляла 63,3 мес.

При локализации первичной опухоли на волосистой части головы и шее кривые выживаемости практически совпадали, значимо отличаясь от кривых, характеризующих выживаемость в группе больных с меланомой кожи лица и ушной раковины. Полученные данные позволили нам для дальнейшего анализа объединить в одну группу больных с меланомой волосистой части головы и шеи и в другую — с меланомой кожи лица и ушной раковины.

В группе пациентов с меланомой кожи лица и ушной раковины медиана выживаемости равнялась 95,0 мес., тогда как при локализации опухоли на шее и коже волосистой части головы составляла лишь 26,5 мес. (рис. 2).

Безрецидивная выживаемость. Медиана сроков появления регионарных метастазов при меланоме волосистой части головы и шеи равнялась 18,4 мес., что значимо отличает их от меланомы кожи туловища и конечностей, при которых данная величина составила 33,8 мес. и 29,2 мес. соответственно ($p < 0,01$, рис. 3).

Отдаленные метастазы при поступлении были выявлены у 22 из 806 больных с меланомой туловища и конечностей (2,7%), тогда как в группе больных с меланомой головы и шеи — у 8 из 133 (6,0%), ($\chi^2 = 3,98$; $p < 0,05$). При анализе сублокализаций МГШ наиболее часто синхронные отдаленные метастазы наблюда-

лись при меланоме кожи волосистой части головы ($p < 0,1$).

Медианы сроков появления отдаленных метастазов оказались наименьшими при меланоме кожи шеи и зоны скальпа, и туловища (43,2 мес. и 40,2 мес.). У больных меланомой кожи лица и ушной раковины эта величина составила 109,6 мес., а при меланоме кожи конечностей — 68,3 мес. (рис. 4). В течение пяти лет отдаленные метастазы при меланоме кожи волосистой части головы и шеи были выявлены у 61,1% больных, а при меланоме лица и ушной раковины — у 30,4% ($p < 0,05$).

Обнаруженное различие естественного течения меланомы шеи и волосистой части головы по сравнению с меланомой других локализаций (туловище, конечности, лицо и ушная раковина) указывает на гетерогенность МГШ и подтверждает необходимость выделения меланомы шеи и волосистой части головы в отдельную группу с наиболее неблагоприятным прогнозом.

Прогностические факторы. Поиск факторов, влияющих на общую и безрецидивную выживаемость, осуществлялся с помощью унивариантного регрессионного анализа. Найденные переменные включались в пошаговые мультивариантные регрессионные модели Кокса, позволяющие учесть скрытые межфакторные взаимодействия и получить набор независимых факторов прогноза.

При изучении в унивариантных регрессионных моделях переменных, влияющих на общую выживаемость больных меланомой различных локализаций, были получены следующие результаты. Наиболее сильным прогностическим фактором оказалась толщина опухоли по Бреслоу, влияние которой на общую выживаемость превосходило влияние уровня инвазии. Несколько меньшее влияние при МГШ оказывало наличие изъязвления опухоли. Лимфоидная инфильтрация стромы не влияла на выживаемость при меланоме туловища и конечностей и оказывала слабое, но статистически значимое ($p = 0,05$) влияние при МГШ.

В мультивариантных моделях общей выживаемости для меланомы туловища и конечностей прогностическую значимость сохранили толщина опухоли, наличие изъязвления и пол больного. При МГШ значимыми факторами были толщина по Бреслоу, возраст и пол. Наиболее мощным прогностическим фактором в обеих группах больных являлась толщина опухоли ($HR = 3,15$).

С учетом сублокализации опухоли, для зоны скальпа и шеи единственным мощным фактором прогноза, влияющим на выживаемость, являлась толщина опухоли по Бреслоу ($HR = 3,21$). Для меланомы, локализованных в области лица и

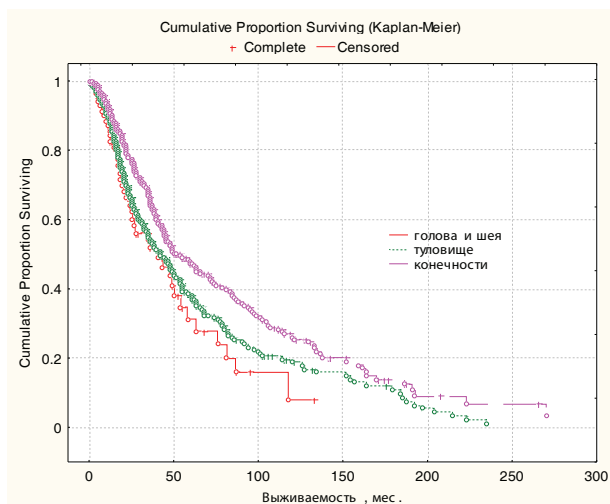


Рис. 1. Кумулятивные кривые общей выживаемости больных меланомы головы и шеи, туловища и конечностей (n = 939).

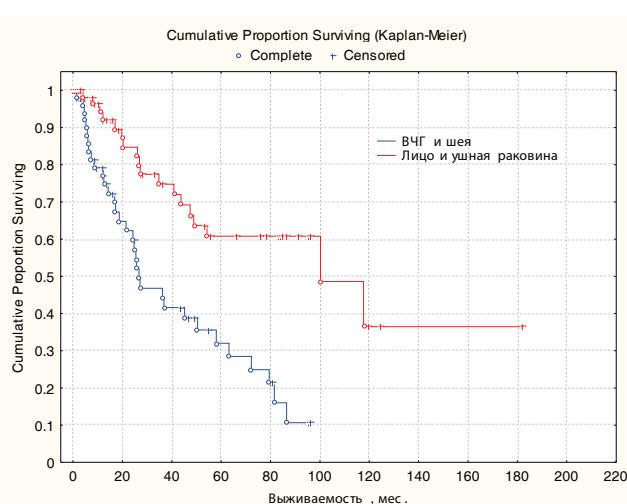


Рис. 2. Объединенные кумулятивные кривые общей выживаемости при локализации меланомы на лице и ушной раковине, волосяной части головы и шее; (n = 133).

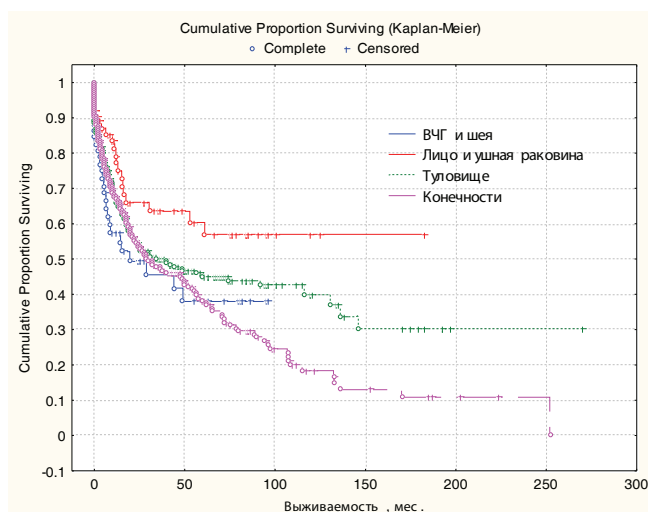


Рис. 3. Кумулятивные кривые сроков появления метастазов в регионарных лимфатических узлах при различных локализациях меланомы (n = 939).

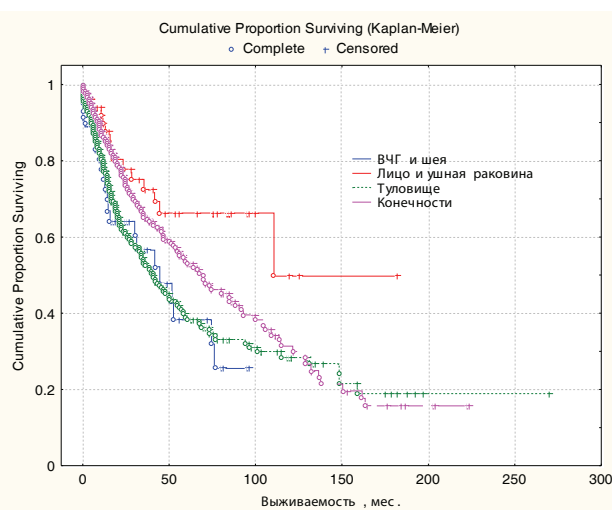


Рис. 4. Кумулятивные кривые сроков появления отдаленных метастазов при различных локализациях меланомы (n = 939).

ушной раковины, наиболее мощным фактором прогноза являлся пол ($HR=8,86$), другими значимыми факторами были возраст и толщина опухоли по Бреслоу. Уровень инвазии по Кларку при исследовании в мультивариантных моделях не вошел в число значимых переменных из-за сильной положительной корреляции с толщиной опухоли по Бреслоу.

Выводы

МГШ по сравнению с опухолями туловища и конечностей характеризуются большим удель-

ным весом мужчин (45,8% и 36,1%, соответственно); более высоким средним возрастом пациентов ($56,0 \pm 1,6$ г. и $52,0 \pm 0,5$ г. $p < 0,05$); большей частотой веретенчатых опухолей (соответственно, 19,1% и 11,5%; $p < 0,05$); более частым синхронным отдаленным метастазированием (соответственно, 6,0% и 2,7%; $p < 0,05$), худшей общей и безрецидивной выживаемостью.

Меланомы кожи волосистой части головы и шеи обладают сходным агрессивным клиническим течением и характеризуются наихудшей общей и безрецидивной выживаемостью по сравнению с меланомами кожи других лока-

лизаций. Медиана общей выживаемости больных с меланомами зоны скальпа и шеи составила 26,5 мес., лица и ушной раковины—95мес., туловища—58,0 мес., конечностей—63,3 мес. ($p < 0,01$).

При меланоммах кожи головы и шеи толщина опухоли по Бреслоу является наиболее сильным фактором прогноза общей выживаемости ($HR=3,15$; $p<0,001$). Менее мощными независимыми прогностическими факторами являются пол ($HR=1,76$; $p<0,01$) и возраст больных ($HR=1,59$; $p<0,01$). Для меланом кожи шеи и волосистой части головы толщина опухоли по Бреслоу является единственным значимым фактором, влияющим на общую выживаемость ($HR=3,21$; $p<0,001$). При меланоммах кожи лица и ушной раковины предикторами выживаемости являются: пол ($HR=8,86$), возраст ($HR=5,16$) и толщина опухоли ($HR=3,33$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Марочко А.Ю. Меланомма кожи 1 стадии: факторы прогноза и отдаленные результаты хирургического лечения // Дальневост. мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 49-51.
2. Balch .M., Houghton A.N., Sober A.J., Soong S. Cutaneous Melanoma. Third edition. Quality Medical Publishing, Inc. St.Louis, Missouri, 1998. — P. 162-174.
3. Golger A., Young D.S., Ghazarian D., Neligan P.C. Epidemiological features and prognostic factors of cutaneous head and neck melanoma // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2007.- Vol. 133.- P. 442-447.
4. Daryanani D., Plukker J.Th., de Jong M.A. et al. Increased incidence of brain metastases in cutaneous head and neck melanoma // Melanoma Res. — 2005. — Vol. 15. — P. 119-124.
5. Hoersh B, Leiter U., Grabe C. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma // Brit. J. Dermatol. — 2006. — Vol. 155. — P. 771-777.
6. Kienstra M. A., Padhya T.A. Head and neck melanoma // Cancer Control. — 2005. — Vol. 12. — P. 242-247.

*S.A. Tarkov, A.E. Mikhnin, K.V. Shelekhova,
O.S. Frolova, A.O. Nefedov*

PECULIARITIES OF MELANOMA CLINICAL COURSE OF THE SKIN OF THE HEAD AND NECK AND THE FACTORS AFFECTING THE SURVIVAL OF PATIENTS

N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
St. Petersburg

It was found that melanomas of the skin of the head and neck, compared to the trunk and limbs, were characterized by a greater proportion of men, an older average age of the patients, high frequency spindle cell tumors, more frequent synchronous distant metastasis and worse survival. Melanomas, which are localized on the skin of the neck and scalp, have similar aggressive clinical course and are characterized by the worst overall and disease-free survival rates than skin melanomas of the trunk and limbs. However, melanomas of the skin of the ear and face proceed more favorably as compared to skin melanomas of the scalp and neck. Multivariate regression analysis using Cox models showed that the melanoma of the head and neck Breslow tumor thickness was the strongest predictor of overall survival. For skin melanomas of the neck and scalp Breslow tumor thickness was the only significant independent factor for overall survival. In melanoma, skin and ear predictors of survival are: sex, age and tumor thickness. In skin melanomas of the face and ear predictors of survival were sex, age and tumor thickness.

Поступила в редакцию 05.03.2012 г.