

Влияние морфологических факторов прогноза на отдаленные результаты лечения больных с меланомой кожи головы и шеи

М.Б. Пак¹, А.М. Мудунов^{1,2}, Л.В. Демидов^{1,2}, Р.И. Азизян², В.Ж. Бржезовский²,
Д.К. Стельмах², Я.А. Божченко², А.В. Игнатова³

¹Кафедра онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³Кафедра онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Введение. Прогноз пациентов с локальной формой первичной меланомы кожи зависит от целого ряда клинико-гистологических особенностей. Среди последних толщина опухоли по Breslow, уровень инвазии по Clark, изъязвление первичной опухоли и пролиферативная активность первичной меланомы, определяемая по митотическому индексу (МИ). Все эти прогностические факторы были объектами многих исследований на протяжении последних 30 лет. Их значимость продолжает оцениваться и в настоящее время. Этому вопросу посвящена настоящая работа.

Цель: определить влияние морфологических факторов прогноза (изъязвления, уровня инвазии опухоли по Clark и МИ) на отдаленные результаты лечения в группе больных с первичной меланомой кожи в области головы и шеи.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 174 пациента с меланомой кожи головы и шеи (1995–2014 гг.). У всех больных определяли наличие таких факторов, как: толщина первичной опухоли (Т), наличие изъязвления и уровень инвазии по Clark на архивном гистологическом материале. Пролиферативная активность опухоли (МИ) определена у 24 больных с меланомой кожи толщиной до 1,0 мм.

Результаты. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от наличия изъязвления при N0 коррелировала с отдаленными результатами лечения. Так, 5-летняя выживаемость была хуже — $51,8 \pm 5,9\%$ в группе с изъязвлением, чем в группе без изъязвления — $69,5 \pm 6,4\%$ ($p = 0,046$). Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от уровня инвазии по Clark в группе больных N0 коррелировала с отдаленными результатами лечения и прогрессивно ухудшалась при увеличении уровня инвазии. Так, 5-летняя выживаемость при I уровне инвазии составила 100 %, тогда как при V уровне — $27,8 \pm 9,4\%$ ($p = 0,00014$). Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от МИ не коррелировала с отдаленными результатами лечения. Так, 5-летняя выживаемость для обеих групп составила $79,5 \pm 13,0\%$ и $81,8 \pm 11,6\%$ соответственно.

Выводы. Изъязвление первичной опухоли является фактором, влияющим на увеличение частоты регионарного метастазирования, что впоследствии приводит к снижению безрецидивной выживаемости больных. Также отмечается прямая зависимость между увеличением частоты регионарного и отдаленного метастазирования с увеличением уровня инвазии по Clark. Имеется неоднозначное влияние выраженности МИ на частоту регионарного метастазирования, что, однако не проявляется при анализе отдаленных результатов, вероятно, этот фактор не настолько «силен».

Ключевые слова: меланома кожи, голова и шея, митотический индекс, изъязвление, уровень инвазии по Clark, безрецидивная выживаемость

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-61-68

Effect of morphological prognostic factors on long-term treatment results in patients with head and neck skin melanoma

M.B. Pak¹, A.M. Mudunov^{1,2}, L.V. Demidov^{1,2}, R.I. Azizyan², V.Zh. Brzhezovskiy², D.K. Stelmakh², Ya.A. Bozhchenko², A.V. Ignatova³

¹Chair of Oncology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University at the Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Sh., Moscow 115478, Russia;

³Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Introduction. Prognosis of patients with localized primary cutaneous melanoma depends on various clinical and pathomorphological aspects. The latest ones are the Breslow depth, Clark invasion, ulceration and mitoses in primary tumor. All of this prognostic features have been studied and discussed during last 30 years. The analyses of the prognostic value of this factors is being continued till nowadays, and that is the main idea of our current study.

The aim of our study is to determine the influence of pathomorphological factors on long-term treatment results in patients with primary head and neck cutaneous melanoma.

Materials and methods. 174 patients with localized primary head and neck cutaneous melanoma were included (were considered for the analysis) (1995–2014). All the patients were considered for Breslow depth (T), Clark invasion, and ulceration using archived pathomorphological tissue samples. The proliferative tumor activity (mitotic rate) was determined in 24 cases with tumor with tumor thickness less than 1.0 mm.

Results. Recurrence-free survival according to ulceration and N0 correlated with long-term treatment results. So, 5-year survival was worse in group with ulceration — $51,8 \pm 5,9\%$ rather than group without ulceration — $69,5 \pm 6,4\%$ ($p = 0,046$). Recurrence-free survival according to Clark invasion and N0 correlated with long-term treatment results and worsened with growth of invasion level. So, 5-year survival in I level group was 100% versus $27,8 \pm 9,4\%$ in V level group ($p = 0,00014$). Recurrence-free survival according to mitotic rate did not correlate with long-term treatment results. So, 5-year survival was $79,5 \pm 13,0\%$ and $81,8 \pm 11,6\%$ respectively.

Conclusions. Ulceration of the primary tumor is a factor affecting the rate of regional metastases, which subsequently leads to decrease in relapse-free survival. Also, a direct relation exists between increased rate of regional and distant metastases and increased Clark level of invasion. Mitotic index has a certain effect on the rate of regional metastases, but it doesn't manifest in analysis of long-term results. Supposedly, this factor is not "strong" enough.

Key words: cutaneous melanoma, head and neck, mitotic rate, ulceration, Clark invasion, recurrence-free survival

Введение

Прогноз пациентов с локальной формой первичной меланомы кожи (ПМК) зависит от целого ряда клинико-гистологических особенностей. Среди них толщина опухоли по Breslow, уровень инвазии по Clark, изъязвление первичной опухоли и пролиферативная активность первичной меланомы, определяемая по митотическому индексу (МИ) [1–5]. Все эти прогностические факторы были объектами многих исследований на протяжении последних 30 лет. Их значимость продолжает оцениваться и в настоящее время.

Еще в 80-х годах прошлого столетия австралийский патологоанатом Vincent McGovern одним из первых предположил, что МИ может иметь прогностическую значимость [5, 6]. Последующие многочисленные исследования привели к противоречивым результатам в вопросе значимости МИ. Тем не менее, согласно последним данным Sydney Melanoma Unit, МИ является одним из основных прогностических факторов при опухолях до 1,0 мм (T1) [4]. Следуя ре-

комендациям 1982 г. рабочей группы патологоанатомов (Pathology Workshop) под руководством V. McGovern, авторы предложили определять общее число митозов в клетках меланомы на 1 мм^2 площади сечения опухоли [5].

После того как стало известно, что МИ является важным фактором прогноза, у исследователей возник другой немаловажный вопрос: является ли МИ предиктором раннего метастазирования в регионарные лимфатические коллекторы, а вслед за ним вопрос биопсии сторожевого лимфатического узла. После ряда исследований оказалось, что МИ может влиять на раннее регионарное метастазирование в группе больных с толщиной опухоли не более 1,0 мм и с высоким МИ ($\geq 1/\text{мм}^2$) [7]. Следует отметить, что наличие одного микрометастаза в лимфатическом узле ухудшает 5-летнюю выживаемость на 30% [8], тогда как единственным точным методом диагностики этого процесса является биопсия сторожевого лимфатического узла. Становится понятно, насколько актуален вопрос

Таблица 1. Классификация ранней меланомы кожи по системе TNM/AJCC, 7-е издание

Table 1. Classification of early skin melanoma according to the TNM/AJCC* system, 7th edition

Категория Category	Основная составляющая Primary determinant	Вторичная составляющая Secondary determinant	Стадия Stage
T	Толщина, мм Thickness, mm	Изъязвление, МИ Ulceration, MI	IA/B
T1	≤ 1	a: без изъязвления, МИ $< 1/\text{мм}^2$ a: without ulceration, MI $< 1/\text{мм}^2$	IA
		b: с изъязвлением, или МИ $\geq 1/\text{мм}^2$ b: with ulceration, MI $\geq 1/\text{мм}^2$	IB

*Здесь и в табл. 2: Международная классификация злокачественных опухолей (7-е издание, 2009 г.), разработанная Американским объединенным комитетом по изучению рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) совместно с Международным союзом по борьбе с раком (The Union for International Cancer Control, UICC).

*Here and in Tables 2: The TNM international classification of malignant tumors (7th edition, 2009) developed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC).

Сокращения: МИ — митотический индекс.

Abbreviations: MI — mitotic index.

определения митотической активности в опухоли, так как качество ранней диагностики ПМК с каждым годом становится лучше, и больных с «тонкой» (T1) меланомой кожи (МК) становится больше.

В 2009 г. МИ был включен в систему стадирования МК для IA и IB стадий (табл. 1). Оба фактора — изъязвление и МИ определяют вторичную составляющую для опухолей не более 1,0 мм (T1a/T1b). Уровень же инвазии по Clark используется только в том случае, когда нельзя определить МИ.

При проведенном многофакторном анализе пациентов, согласно данным Американского объединенного комитета по изучению рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC), с клинически локальной МК митотический индекс стал вторым наиболее сильным фактором прогноза выживаемости после толщины опухоли ($p < 0,0001$). То есть его прогностическая значимость оказалась выше, чем у изъязвления первичной опухоли. Однако в другом исследовании 10-летняя выживаемость не зависела от выраженности МИ — менее $1/\text{мм}^2$ или более $1/\text{мм}^2$ (85 % против 87 %; $p = 0,41$), что, по мнению авторов, было связано с наличием у большинства больных (78 %) изъязвления первичной опухоли T1b с МИ $1/\text{мм}^2$ и более. Это говорит о том, что влияние МИ при наличии изъязвления не так однозначно [8].

В связи с этим целью нашего исследования стала оценка влияния МИ, уровня инвазии по Clark и изъязвления на отдаленные результаты лечения больных МК головы и шеи.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на ретроспективных данных 174 пациентов с МК головы и шеи, получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период 1995–2014 гг. Возраст пациентов варьировал от 18 до 92 лет (средний возраст $54,4 \pm 16,3$ года, медиана 54 года) (табл. 2). У всех больных были определены изъязвление первичной опухоли, уровень инвазии по Clark и наличие или отсутствие регионарных метастазов по данным патоморфологического исследования (pN). Ввиду наличия подтвержденных гистологически регионарных метастазов (pN+) из исследования были исключены 43 (24,7 %) пациента и 131 больной с клинически неопределяемыми метастазами (cN0) был распределен в 2 группы: без изъязвления и с изъязвлением — 57 (43,5 %) и 74 (56,5 %) пациента соответственно.

В группе опухолей T1 чаще всего наблюдался II уровень инвазии — 69 % ($n = 20$). Однако хочется отметить, что даже при такой небольшой толщине опухоли в одном случае был отмечен IV уровень инвазии по Clark.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от критерия T1–4a/b, изъязвления и уровня инвазии по Clark, n (%), N = 174

Table 2. Patient distribution by T1–4a/b criterion, ulceration and Clark level of invasion, n (%), N = 174

Критерий T по классификации TNM/AJCC T category per TNM/AJCC classification	Уровень инвазии по Clark Clark level of invasion					Частота в группах Rate in groups
	I	II	III	IV	V	
Tis ($n = 1$; 100 %)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
pT1a ($n = 14$; 100 %)	2 (14,3)	10 (71,4)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0)	14 (48,3)
pT1b ($n = 15$; 100 %)	0 (0)	10 (66,6)	5 (33,3)	0 (0)	0 (0)	15 (51,7)
pT2a ($n = 7$; 100 %)	0 (0)	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0)	0 (0)	7 (36,8)
pT2b ($n = 12$; 100 %)	0 (0)	1 (8,3)	9 (75)	2 (16,6)	0 (0)	12 (63,2)
pT3a ($n = 8$; 100 %)	0 (0)	0 (0)	6 (75)	2 (25)	0 (0)	8 (30,8)
pT3b ($n = 18$; 100 %)	0 (0)	1 (5,5)	13 (72,2)	4 (22,2)	0 (0)	18 (69,2)
pT4a ($n = 26$; 100 %)	0 (0)	0 (0)	4 (15,4)	11 (42,3)	11 (42,3)	26 (26,2)
pT4b ($n = 73$; 100 %)	0 (0)	0 (0)	22 (30,1)	21 (27,7)	30 (41)	73 (73,8)
Всего <i>Total</i>	3 (1,72)	26 (14,94)	63 (36,20)	41 (23,56)	41 (23,56)	174 (100)
Изъязвления: Ulceration нет without ulceration есть with ulceration	3 (100)	21 (80,77)	9 (30,16)	15 (36,69)	11 (26,83)	69 (39,66)
	0 (0)	5 (19,23)	44 (69,84)	26 (63,41)	30 (73,17)	105 (60,34)

Таблица 3. Распределение больных с критерием T1a/T1bN0 согласно митотическому индексу и/или наличию изъязвления, n (%), N = 26

Table 3. Distribution of patients with T1a/T1bN0 criterion by mitotic index and/or presence of ulceration, n (%), N = 26

Критерий T1a/T1bN0 Category T1a/T1bN0	Наличие изъязвлений, стадия Presence of ulceration; stage		
	Нет; IA Without ulceration; IA	Есть; IB With ulceration; IB	Нет; IB Without ulceration; IB
T1aN0, n = 13 (МИ < 1/мм ²) (MI < 1/mm ²)	13 (100)	—	—
T1bN0, n = 13 (1/мм ² < МИ ≤ 1/мм ²) (1/mm ² < MI ≤ 1/mm ²)	—	2 (15,4)	11 (84,6)
Всего, N = 26 Total, N = 26	13 (50,0)	2 (7,6)	11 (42,4)

Сокращение: МИ — митотический индекс.

Abbreviation: MI — mitotic index.

Таким образом, даже пациенты с небольшой толщиной опухоли могут иметь более агрессивное течение болезни с высоким риском отдаленного метастазирования. При T2 и T3 чаще регистрировался III уровень инвазии — 63 % (n = 12) и 73 % (n = 19) соответственно. В группе T3 всего лишь в одном случае был зарегистрирован II уровень инвазии, при промежуточной толщине опухоли. IV и V уровни инвазии чаще всего встречались при T4 — 32 % (n = 32) и 41,5 % (n = 41).

В общей группе больных преобладали пациенты с изъязвлением первичной опухоли — 105 (60,3 %) человек (табл. 2). При детальном анализе каждой из групп в зависимости от толщины опухоли (T) оказалось, что частота встречаемости этого фактора в целом была примерно одинаковой. Однако она прогрессировала по мере увеличения толщины опухоли, в группе с опухолями T1 этот показатель составил 51,7 %, а в группе T4 — 73,8 % (p = 0,024). Вероятно, это связано как с длительностью развития опухолей больших размеров и частой их механической травмой, так и с незрелостью стромы опухолей больших размеров.

С целью изучения влияния МИ при МК головы и шеи мы выделили отдельную группу с локальной формой МК с толщиной опухоли не более 1,0 мм (T1a/T1b), которая состояла из 29 (16,6 %) больных. Также в этой группе проводилась оценка влияния морфологических критериев на отдаленные результаты лечения. У всех больных не было клинических признаков поражения регионарных лимфатических узлов (cN0), однако у 3 из них были диагностированы сателлиты (pN2c), поэтому эти пациенты были исключены из исследования, так как наличие сателлитных и транзитных метастазов приравнивается к регионарному метастазированию, что значительно ухудшает отдаленные результаты лечения. Таким образом, группу составили всего 26 больных (табл. 3).

Говоря о вторичной составляющей для категории T1, не только МИ определяет критерий T1b, но и наличие изъязвления. В группу пациентов с IA стадией были включены 13 пациентов с низким МИ (<1/мм²), у которых отсутствовало изъязвление опухоли, что соответствует критерию T1a (табл. 3). Группу больных с IB стадией составили 13 пациентов, из которых 11 пациентов с высоким МИ (≥1/мм²) не имели изъязвления опухоли (T1b), а 2 (15,4 %) имели изъязвление, но отличались по МИ. У одного из них был высокий МИ (≥1/мм²), а другого низкий (<1/мм²), что также соответствует критерию T1b и IB стадии. По этой причине эти больные в последующем были также исключены из исследования.

Таблица 4. Распределение больных с IA и IB стадиями (T1a, T1b) и толщиной опухоли не более 1 мм в зависимости от митотического индекса, n (%), N = 24

Table 4. Distribution of patients with stages IA and IB (T1a, T1b) and tumor thickness less than 1 mm by mitotic index, n (%), N = 24

Локализация Localization	Количество митозов Number of mitoses	
	МИ < 1 мм ² MI < 1 mm ²	МИ ≥ 1 мм ² MI ≥ 1 mm ²
Волосистая часть головы, n = 4 Scalp, n = 4	2 (50,0)	2 (50,0)
Лицо, n = 16 Face, n = 16	9 (56,3)	7 (43,7)
Шея, n = 4 Neck, n = 4	2 (50,0)	2 (50,0)
Всего, N = 24 Total, N = 24	13 (54,2)	11 (45,8)

Сокращение: МИ — митотический индекс.

Abbreviation: MI — mitotic index.

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от митотического индекса и уровня инвазии по Clark, n (%), N = 24

Table 5. Patient distribution by mitotic index and Clark level of invasion, n (%), N = 24

МИ MI	Уровень инвазии по Clark Clark level of invasion					Всего Total
	I	II	III	IV	V	
Менее 1/мм ² Less than 1/mm ²	2 (15,4)	9 (69,2)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0)	13 (100)
Более или равен 1/мм ² 1/mm ² or more	0 (0)	7 (63,6)	4 (36,4)	0 (0)	0 (0)	11 (100)
Всего	2 (8,3)	16 (66,7)	5 (20,8)	1 (4,2)	0 (0)	24 (100)

Сокращение: МИ – митотический индекс.

Abbreviation: MI – mitotic index.

Таким образом, для изучения влияния МИ на отдаленные результаты мы проанализировали только группу больных без изъязвления первичной опухоли. Она составила 24 (13,8 %) пациента, которые были распределены по локализации опухолевого процесса (табл. 4). В общей группе больных больше встречалась МК с низким МИ (<1/мм²) – 13 (54,2 %) больных. При анализе в зависимости от локализации опухоли оказалось, что подобная ситуация (<1/мм²) чаще наблюдалась при опухолях, локализованных в области лица, – 56,3 % (n = 9).

Низкий МИ (<1/мм²) чаще встречался при II уровне инвазии – 9 (69,20 %) случаев. У 2 (15,40 %) пациентов был I уровень инвазии и по 1 (7,70 %) больному было в группах с III и IV уровнями инвазии соответственно (табл. 5). В группе с высоким МИ (≥1/мм²) более чем у половины пациентов был II уровень инвазии 63,60 % (n = 7), на втором месте – 36,40 % (n = 4) – диагностирован III уровень. При анализе данных ни у одного пациента не было зарегистрировано V уровня инвазии. Однако хотелось бы отметить, что даже при такой небольшой толщине опухоли в 1 случае был отмечен IV уровень инвазии по Clark (табл. 5).

Таким образом, видно, что пациенты с низким (< 1/мм²) уровнем митотической активности также могут иметь потенциальный риск агрессивного течения меланомы.

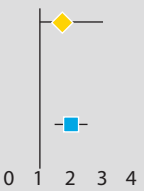
Результаты

Для дальнейшего понимания влияния изъязвления и уровня инвазии по Clark на отдаленные результаты лечения выполнен однофакторный регрессионный анализ по Коксу (Cox) для всех больных. Однако для получения более объективных результатов из исследования исключены больные с pN+, поэтому однофакторный анализ выполнен в группе pN0 (n = 131). При этом сам по себе фактор изъязвления оказался достоверно незначимым (p = 0,0515; HR – 1,75), хотя был близок к достоверному результату (табл. 6).

Из 131 проанализированного больного прогрессирование наступило у 55 (42,0 %) человек в сроки от 1 до 121 мес (среднее время до прогрессирования составило 18,7 ± 23,6 мес) (табл. 7). Возраст пациентов варьировал от 20 до 89 лет (средний возраст 53,3 ± ±15,9 года, медиана 54 года). Умерло 47 (35,8 %) пациентов. Они прослежены в сроки от 7,3 до 190,4 мес,

Таблица 6. Однофакторный регрессионный анализ по Коксу для безрецидивной выживаемости, n = 131

Table 6. Cox one-factor regression analysis for relapse-free survival, n = 131

Фактор Factor	p	Отношение рисков Hazard ratio	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)
Изъязвление Ulceration	0,0515		1,75 (0,996–3,074)
Уровень инвазии по Clark Clark level of invasion	0,000 003		1,92 (1,46–2,52)

Сокращения: ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Abbreviations: HR – hazard ratio, CI – confidence interval.

Таблица 7. Отдаленные результаты лечения для группы N0 в зависимости от наличия изъязвления, n (%)

Table 7. Long-term treatment results for the N0 group depending on presence of ulceration, n (%)

Фактор Factor	Число больных Number of patients	Прогресси- рование Progression	Локальный рецидив Local recurrence	Регионарные метастазы Regional metastases	Отдаленные метастазы Distant metastases	Умерли от рака Died of cancer
Без изъязвления Without ulceration	57	18 (31,6)	1 (1,8)	7 (12,3)	11 (19,3)	14 (24,6)
С изъязвлением With ulceration	74	37 (50,0)*	1 (1,4)	21 (28,4)*	17 (23,0)	33 (44,6)*
Всего Total	131	55 (42,0)	2 (1,5)	28 (21,3)	28 (21,3)	47 (35,8)

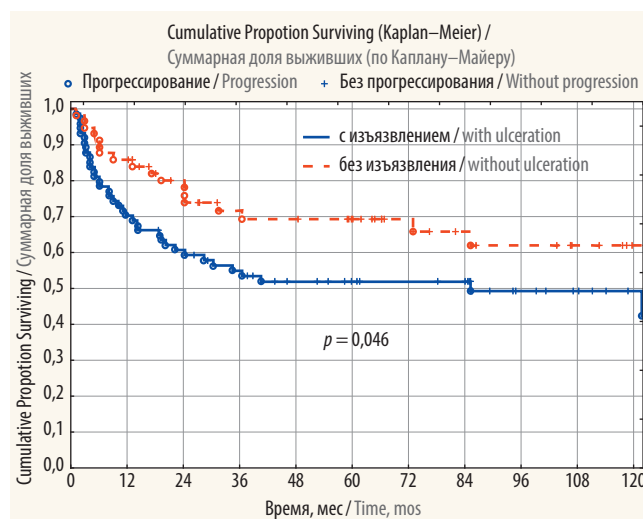
Достоверные различия между группами, $p < 0,05$. Significant difference between groups, $p < 0.05$.

среднее время наблюдения составило $65,1 \pm 45,2$ мес, медиана — 59,3 мес. В группе больных с изъязвлением опухоли от основного заболевания больные умирали чаще, чем в группе без изъязвления — 44,6 % ($n = 33$) против 24,6 % ($n = 14$) ($p < 0,05$). Достоверно чаще прогрессировали больные с изъязвлением первичной опухоли — 37 (50,0 %) человек против 18 (31,6 %) без изъязвления соответственно ($p < 0,05$). В два раза чаще регионарные метастазы реализовывались в группе с изъязвлением — 21 (28,4 %) пациент, по сравнению с группой без изъязвления — 7 (12,3 %) ($p < 0,05$).

Основной зоной регионарного метастазирования была область шеи, и реже околоушная слюнная железа, что обусловлено локализацией первичной опухоли. Примерно с одинаковой частотой отдаленные метастазы реализовывались в обеих группах: 17 (23,0 %) и 11 (19,3 %) больных соответственно. Отдаленные метастазы в основном реализовывались в легких, несколько реже в печени, головном мозге и селезенке и крайне редко в мягких тканях. Частота локального рецидива несильно различалась в обеих группах и составила 1,8 % и 1,4 %. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от наличия изъязвления при N0 коррелировала с отдаленными результатами лечения. Так, 5-летняя выживаемость была хуже — $51,8 \pm 5,9$ % в группе с изъязвлением, чем в группе без изъязвления — $69,5 \pm 6,4$ % ($p = 0,046$) (рис. 1).

В группе больных с N0 был проанализирован 131 пациент, у которых прогрессирование наступило в 42,0 % ($n = 55$) случаев в сроки от 1 до 121,7 мес (табл. 8).

Детальный анализ каждой из групп в зависимости от уровня инвазии по Clark показал, что больше всего больных умерло от МК в группе с III уровнем инвазии — 19 (36,5 %). Достоверно чаще всего смерть от основного заболевания наступала в группе с V уровнем инвазии — 62,5 % ($n = 15$) по сравнению со II, III и IV уровнями — 12,5 % ($n = 3$), 36,5 % ($n = 19$) и 35,7 % ($n = 10$) соответственно ($p < 0,05$). Прогрессирование чаще всего

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость для группы N0 в зависимости от наличия изъязвления, $p = 0,046$ Fig. 1. Relapse-free survival for the N0 group depending on presence of ulceration, $p = 0.046$

регистрировалось у больных в группе с V уровнем — 70,9 % ($n = 19$) по сравнению со II и III уровнями инвазии — 12,5 % ($n = 3$) и 40,4 % ($n = 21$) соответственно ($p < 0,05$). Локальный рецидив был отмечен у 2 больных в группах со II и III уровнями инвазии.

Частота регионарного метастазирования нарастала с увеличением уровня инвазии, и чаще всего регионарные метастазы реализовывались в группе больных с V уровнем — 33,4 % ($n = 8$) по сравнению со II — 8,4 % ($n = 2$). Такая же тенденция отмечается в частоте отдаленного метастазирования. Достоверно чаще всего появление отдаленных метастазов было зарегистрировано в группе больных с V уровнем — 37,5 % ($n = 9$) по сравнению со II уровнем — 4,2 % ($n = 2$) ($p < 0,05$). В целом при сравнении общей частоты регионарного и отдаленного метастазирования в каждой из групп не было достоверно больших различий. Таким образом,

Таблица 8. Отдаленные результаты лечения для группы N0 в зависимости от уровня инвазии по Clark, n (%)

Table 8. Long-term treatment results for the N0 group depending on Clark level of invasion, n (%)

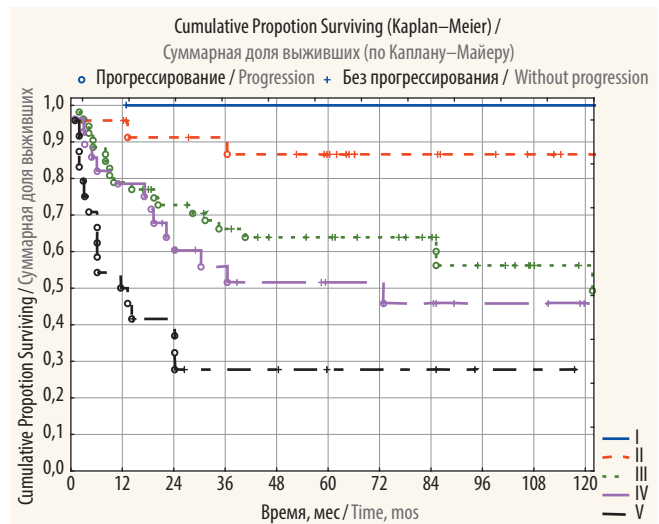
Уровень инвазии Level of invasion	Число больных Number of patients	Прогрессирование Progression	Локальный рецидив Local recurrence	Регионарные метастазы Regional metastases	Отдаленные метастазы Distant metastases	Умерли от рака Died of cancer
I	3	0 (0)*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
II	24	3 (12,5)*	1 (4,2)	2 (8,4)*	1 (4,2)*	3 (12,5)*
III	52	21 (40,4)**	1 (1,9)	12 (23,1)	10 (19,2)	19 (36,5)**
IV	28	13 (50,0)+	0 (0)	6 (21,4)	8 (28,6)+	10 (35,7)*
V	24	19 (70,9)	0 (0)	8 (33,4)	9 (37,5)	15 (62,5)
Всего Total	131	55 (42,0)	2 (1,5)	28 (21,3)	28 (21,3)	47 (35,8)

* Достоверные различия по сравнению с V уровнем инвазии, $p < 0,05$;+ достоверные различия по сравнению со II уровнем инвазии, $p < 0,05$.* Significant difference in comparison with level of invasion V, $p < 0.05$;+ significant difference in comparison with level of invasion II, $p < 0.05$.

отмечается прямая зависимость между увеличением частоты регионарного и отдаленного метастазирования и увеличением уровня инвазии.

Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от уровня инвазии по Clark в группе больных N0 коррелировала с отдаленными результатами лечения и прогрессивно ухудшалась при увеличении уровня инвазии. Так, 5-летняя выживаемость при I уровне инвазии составила 100 %, тогда как при V уровне — $27,8 \pm 9,4$ % ($p = 0,00014$) (рис. 2).

Из 24 больных, которые подверглись анализу по признаку МИ, в 16,7 % ($n = 4$) наступило прогрессирование в сроки от 3 до 31,4 мес (среднее время до прогрессирования составило $18 \pm 12,4$ мес) (табл. 9). В целом прогрессирование одинаково часто происходило в обеих группах: 15,4 % для МИ $< 1/\text{мм}^2$ и 18,2 % для МИ $\geq 1/\text{мм}^2$. Умерло от основного заболевания 16,7 % больных. Сроки наблюдения составляли от 12,1 до 190,4 мес (среднее время $72,6 \pm 47,8$ мес, медиана — 63,4 мес). Основным видом прогрессирования была реализация отдаленных метастазов (легкие, мочевой пузырь и головной мозг) — 12,5 % и в меньшем проценте случаев регионарных метастазов — 4,2 %. Локальные рецидивы, так же как и регионарные метастазы, регистрировались только в группе с высоким МИ ($\geq 1/\text{мм}^2$) по 9,1 %. Частота отдаленного метастазирования оказалась выше (15,4 %) в группе с низкой митотической активностью и ниже (9,1 %) в группе с высокой митотической активностью, что не коррелирует с общемировыми показателями и может быть связано с небольшим коли-

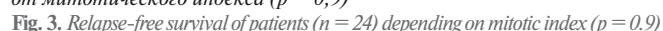
Рис. 2. Безрецидивная выживаемость для группы N0 в зависимости от уровня инвазии по Clark, $p = 0,00014$ Fig. 2. Relapse-free survival for the N0 group depending on Clark level of invasion, $p = 0.00014$

чеством пациентов в этих группах. Таким образом, имеется неоднозначное влияние МИ на частоту регионарного метастазирования, что не проявляется при анализе отдаленных результатов.

Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от МИ не коррелировала с отдаленными результатами лечения. Так, 5-летняя выживаемость для обеих групп составила $79,5 \pm 13,0$ % и $81,8 \pm 11,6$ % соответственно (рис. 3).

Table 9. Long-term treatment results for stages IA and IB depending on mitotic index, n (%)

Сокращение: МИ – митотический индекс.
Abbreviations: MI – mitotic index.



Имеется неоднозначное влияние выраженности МИ на частоту регионарного метастазирования, что, однако, не проявляется при анализе отдаленных результатов, вероятно, этот фактор не настолько «силен».

1. Breslow A. Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902–8. PMID: 5477666
2. Balch C.M., Buzaid 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;19:3635–48. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3635. PMID: 11504745
3. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.-J. et al. New TNM melanoma staging system: linking biology and natural history to clinical outcomes. *Semin Surg Oncol* 2003;21:43–52. DOI: 10.1002/ssu.10020. PMID: 12923915
4. Azzola M.F., Shaw H.M., Thompson J.F. et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2003;97:1488–98. DOI: 10.1002/cncr.11196. PMID: 12627514
5. McGovern V.J., Shaw H.M., Milton G.W., Farago G.A. Prognostic significance of the histological features of malignant melanoma. *Histopathology* 1979;3:385–93. PMID: 488922
6. Francken A.B., Shaw H.M., Thompson J.F. et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004;11:426–33. DOI: 10.1245/ASO.2004.07.014. PMID: 15070604
7. Kesmodel S.B., Karakousis G.C., Botbyl J.D. et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12(6):449–58. DOI: 10.1245/ASO.2005.04.027. PMID: 15864482
8. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6199–206. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799. PMID: 19917835. PMCID: PMC2793035