

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МАКРОСКОПИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МЕЛАНОМЫ

Алексинский В. С. (*aleksinski.w.s@gmail.com*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Изучена взаимосвязь макроскопических параметров меланомы с ее гистологическими особенностями и прогнозом. Найдено, что беспигментные меланомы ассоциированы с большой толщиной по Breslow, объёмом и выраженной проминенцией, а пигментация меланом связана с наличием эпителиоидно-клеточной популяции. Высота экзофитной части опухоли и ее объем обладают высокой прогностической ценностью. При превышении порога высоты, равного 3 мм, и объема проминентной части, равного 205,15 мм³, пациенты не проживают больше 5 лет после постановки диагноза.

Ключевые слова: меланома кожи, макроскопические показатели, морфология, прогноз.

Изучение факторов прогноза клинического исхода меланомы кожи по-прежнему является актуальным направлением работы для исследователей в разных странах мира. Некоторые показатели стали основополагающими при TNM-стадировании опухоли и, соответственно, определении прогноза заболевания. Так, в основу определения критерия pT в pTNM-классификации с 2002 г. легла толщина опухоли по Breslow [1], и этот показатель по-прежнему считается одним из важнейших [2, 3]. Однако толщина по Breslow отражает размер опухоли лишь в одном измерении.

Такие показатели, как площадь и объем новообразования, не учитываются в многочисленных работах, посвященных изучению прогностических факторов клинического исхода меланомы.

Целью нашего исследования стала оценка взаимосвязи макроскопических параметров меланомы с ее гистологическими особенностями и прогнозом клинического исхода.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили 65 меланом кожи, полученных при хирургическом лечении пациентов Гродненской области, не подвергавшихся лучевой и химиотерапии, с ретроспективно известными исходами течения опухолевого процесса. Медиана возраста пациентов составила 62 (51;70) года, а медиана безрецидивной продолжительности жизни пациентов в послеоперационном периоде равнялась 38 (15; 90) месяцам (в скобках приведены нижний и верхний квартили). Меланомы находились на разных стадиях инвазивного роста по Кларку, однако не было ни одной опухоли *in situ* (1-я стадия по Кларку). Наиболее часто меланома выявлялась на 4-м уровне инвазии дермы – 57% случаев, и 5-м – 21% (14) случаев. Реже – на более ранних стадиях биологического роста: 17% – на 3-й и 5% – на 2-й. Распределение пропорций опухоли по стадиям pT (определённым по толщине по Breslow) выглядело следующим образом: pT1 – 8%, pT2 – 14%, pT3 – 39% и pT4 – 39%.

В исследуемой выборке присутствовали следующие клеточные типы меланом:

- Невоклеточные
- Эпителиоидноклеточные
- Веретенноклеточные
- Смешанно-клеточные

Приведенные цитологические типы были представлены примерно в равных пропорциях (25%, 25%, 27% и 22%, соответственно). А пропорции опухолей по преобладающему клеточному типу были следующими: 35% – меланомы невоклеточного строения, 33% – эпителиоидноклеточного, 32% – веретеннокле-

точного. Вне зависимости от принадлежности к тому или иному клеточному типу невосные клетки содержали 39% меланом, эпителиоидные клетки – 41%, а веретенновидные – 43%.

В миллиметрах оценивались линейные размеры меланомы, включая такие показатели, как большой и малый размеры (А и В, соответственно), высота (Н). Исходя из линейных размеров определялась площадь основания опухоли в плоскости кожи (Stum) и ее объем (Vtum), выражались, соответственно, в мм² и мм³. При определении площади использовалась формула для определения площади эллипса:

$$S = \pi \cdot a \cdot b$$

где а – большая полуось, b – малая полуось.

При расчете объема проминентной части меланомы форма опухоли считалась приближенной к объемному полуэллипсоиду. Вначале использовалась формула для расчета объема эллипсоида:

$$V = \frac{4}{3} \pi \cdot a \cdot b \cdot h$$

где а – большая полуось, b – малая полуось, h – высота. Затем полученная цифра делилась на 2 и находилась искомый объем полуэллипсоида опухоли.

При оценке объема выступающей (проминентной) части опухоли учитывался тот факт, что объем опухолей, не имеющих выступающей над поверхностью части, можно считать равным 0. Поэтому статистический анализ взаимосвязей данного показателя с клиническими и морфологическими параметрами выполнялся дважды: с учётом группы меланом, не имеющих проминенции (показатель Vtum), и без их учёта (только выступающие опухоли, показатель Vtum pr.). Аналогичного подхода придерживались при представлении результатов описательной статистики по данному показателю.

Также был оценен эксцентриситет (Е, или е) проминентной части меланомы, который выражался через отношение малой (b) и большой (a) полуосей в соответствии с формулой:

$$e = \sqrt{1 - \frac{b^2}{a^2}}$$

Эксцентриситет в данном случае служил количественной мерой формы опухоли и отражал степень её эллиптичности.

Для гистологического исследования с парафиновых блоков получали срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике. Оценивались такие гистологиче-

ские параметры меланомы, как стадия инвазивного роста по Кларку, толщина по Breslow, на основании которой определялась стадия pT согласно требованиям ВОЗ к TNM-классификации меланомы кожи [4], гистологический и цитологический типы, степень пигментации, отмечалось наличие вторичных изменений (изъязвления и некрозы), полуколичественно оценивалась выраженность лимфогистиоцитарного перитуморозного инфильтрата (ПТИ).

Для статистической обработки полученных результатов использовался пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 согласно руководству О.Ю. Ребровой по работе с данным программным обеспечением [5]. Использовалась описательная статистика (в формате Me(LQ;UQ) – медиана (верхний квартиль; нижний квартиль)), непараметрический корреляционный анализ Спирмена, тест сравнения множественных независимых групп переменных Краскела-Уоллиса и медианный тест, тест сравнения 2-х независимых групп переменных Манна-Уитни. Для нахождения пороговых значений признаков использовался ROC-анализ (при представлении результатов приводились значения следующих показателей: AUC – площадь под ROC-кривой, 95%CI – 95% доверительный интервал, SE – стандартная ошибка среднего, Sen. – чувствительность, Sp. – специфичность), а для сравнения выживаемости в группах использован тест Гехана-Уилкоксона (связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Большая часть меланом была представлена беспигментным типом – 57%, 26% имели слабо/умеренно выраженную пигментацию, 17% – резко выраженную. Установлены следующие гистологические варианты: узловая меланома, лентиго-меланома, поверхностно-распространяющаяся меланома.

Данные описательной статистики линейных размеров меланом в исследуемой выборке, а также их площади, объёма эксцентриситета, представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Данные описательной статистики макроскопических параметров меланомы кожи

Параметры опухоли	Min.	Max.	Me	LQ	UQ
Hn, мм	0	40	4	2	5
A, мм	3	70	15	9	20
B, мм	3	50	12,5	8	18
Stum, мм ²	7,1	2747,5	132,7	63,6	314
Vtum pr., мм ³	6,7	73266,7	448	137,4	1030
Vtum, мм ³	0	73266,7	320,1	78,5	837,3
E	0	0,9	0	0	0,6

Малый и большой размеры меланом имели положительную корреляционную связь друг с другом ($r_s=0,9$, $p < 0,001$). Высота опухоли имела положительную корреляционную связь с малым и большим размерами ($r_s=0,5$ и $r_s=0,47$, соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях). Площадь проминентной части меланомы имела корреляцию с ее высотой ($r_s=0,49$, $p < 0,001$). Это свидетельствует о достаточно пропорциональном пространственном росте меланомы.

Площадь и объём опухоли не коррелировали с ее эксцентриситетом, а степень пигмен-

тации меланомы не была связана с ее размерами ($p > 0,05$). Среди меланом с экзофитным компонентом менее пигментированные опухоли характеризовались большим объёмом ($r_s=-0,35$, $p=0,01$).

Степень выраженности ПТИ и стадия инвазивного роста по Кларку не были связаны ($p > 0,05$ во всех случаях) с макроскопическими характеристиками меланомы. Однако толщина опухоли по Breslow прямо коррелировала с большим размером и высотой меланомы ($r_s=0,27$, $p=0,03$ и $r_s=0,6$, $p < 0,001$, соответственно), а также с её площадью ($r_s=0,28$, $p=0,03$) и объёмом (как с показателем V_{tum} , так и с показателем $V_{tum\ pr.}$, $r_s=0,55$, $p < 0,001$ и $r_s=0,57$, $p < 0,001$, соответственно), что подтверждает равномерность пространственного роста опухоли. Подобная же связь толщины опухоли по Breslow с малым размером носила характер тенденции, $r_s=0,25$, $p=0,055$. С эксцентриситетом данный гистологический параметр не был связан, имелась, однако, тенденция к обратной его корреляции со степенью пигментации – $r_s=-0,24$, $p=0,066$. При исключении из корреляционного анализа группы меланом с нулевой высотой эта тенденция приобретала статистическую значимость – $r_s=-0,28$, $p=0,047$, т. е. в меланомах с экзофитным компонентом более выраженная пигментация ассоциирована с малой толщиной опухоли по Breslow.

Выраженность вторичных изменений прямо коррелировала со всеми размерами опухоли, с её площадью и объёмом, а также с толщиной опухоли по Breslow, что отражено в таблице 2, но не была связана с эксцентриситетом ($p > 0,05$).

Таблица 2. – Взаимосвязь выраженности вторичных изменений в меланомах с макроскопическими параметрами опухоли

Параметры опухоли	r_s	p
вторичные изменения & B	0,41	0,003
вторичные изменения & A	0,44	0,001
вторичные изменения & H	0,37	0,009
вторичные изменения & Breslow	0,31	0,02
вторичные изменения & S_{tum}	0,44	0,001
вторичные изменения & $V_{tum\ pr.}$	0,41	0,005
вторичные изменения & V_{tum}	0,45	0,001

Соответственно, группа меланом с наличием вторичных изменений имела статистически значимо большие размеры, площадь, объём и толщину по Breslow, чем меланомы без подобных изменений (таблица 3), а эксцентриситет и степень их пигментации не различались ($p > 0,05$ в обоих случаях).

Тест Манна-Уитни не выявил статистически значимых различий по средним значениям площади и объёма проминентной части, а также всех гистологических параметров, между опухолями округлой и вытянутой форм (во всех случаях $p > 0,05$). Также не различались средние значения макроскопических показателей в группах пигментных и беспигментных меланом, за исключением объёма в группе выступающих над кожей опухолей (показатель $V_{tum\ pr.}$, $U=194$, $p=0,026$). Медиана объёма опухоли в группе беспигментных меланом составила 577 (223; 2322) мм³, превышая аналогичный показатель в группе пигментных опухолей (163(100; 589) мм³) примерно в 3,5 раза.

Меланомы, сгруппированные по наличию/отсутствию ПТИ, не показали различий ни по одному из исследованных макроскопических параметров

Таблица 3. – Результаты сравнения меланом со вторичными изменениями и без них (группы “1” и “0”, соответственно)

Параметры опухоли	Me(LQ;HQ)		U	p
	вторичные изменения			
	0	1		
H	2,5(1;4)	5(3;6)	156,5	0,01
B	10(6;15)	15(10;20)	160,5	0,004
A	10(7;15)	17(13;25)	149,5	0,002
S _{tum}	78,5(38,5;176,6)	227(118;380)	149	0,002
V _{tum.pr}	118(52;377)	589(212;1842)	111	0,006
V _{tum}	100,5(31,4;314)	589(157;1842)	127,5	0,002
Breslow	3(2;3)	4(3;4)	203	0,037

(тест Манна-Уитни, $p > 0,05$ во всех случаях). Аналогичная картина была при использовании теста множественных сравнений Краскела-Уоллиса и медианного теста для сравнения групп меланом, сгруппированных по степени выраженности ПТИ.

Множественное сравнение меланом разных цитологических типов по макроскопическим параметрам показало отсутствие различий их почти по всем параметрам, за исключением степени пигментации (различие определялось как в случае выделения 3-х групп, так и в случае 4-х групп – с дополнительным цитологическим типом «меланомы смешанно-клеточно-строения», тест Краскела-Уоллиса и медианный тест, $p = 0,028$ и $0,058$, $p = 0,02$ и $0,001$, соответственно). Парный анализ показал, что эпителиоидно-клеточные меланомы более пигментированы, чем веретенчатые ($p = 0,01$, медиана степени пигментации равнялась 1(0; 2) и 0(0; 0), соответственно).

При группировке опухолей на 2 группы по наличию либо отсутствию в их структуре различных клеточных популяций тест Манна-Уитни показал, что меланомы, содержащие эпителиоидные клетки, более пигментированы (медиана равнялась 1(0; 2)), чем опухоли, их не содержащие (медиана равнялась 0(0; 1)) – $U = 232,5$, $p = 0,008$. Во всех прочих сочетаниях цитологических типов и макроскопических параметров статистически значимых различий не обнаружено (тест Манна-Уитни, $p > 0,05$ во всех случаях).

Продолжительность жизни пациентов в послеоперационном периоде обратно коррелировала с большим размером опухоли, ее площадью и объемом, имела тенденция к корреляции с малым размером и высотой, что отражено в таблице 4, однако не коррелировала с толщиной опухоли по Breslow.

Таблица 4. – Взаимосвязь выживаемости пациентов в послеоперационном периоде с линейными размерами, площадью и объемом меланомы

Параметры опухоли	r_s	p
Выж., мес. & H	-0,26	0,07
Выж., мес. & B	-0,27	0,05
Выж., мес. & A	-0,28	0,049
Выж., мес. & Breslow	-0,2	>0,05
Выж., мес. & S _{tum}	-0,29	0,04
Выж., мес. & V _{tum.pr}	-0,49	<0,001
Выж., мес. & V _{tum}	-0,36	0,01

Опухоли, сгруппированные по эксцентриситету, степени пигментации, а также толщине по Breslow, не имели статистически значимых разли-

чий в выживаемости пациентов (тесты сравнения двух групп Манна-Уитни, множественных сравнений Краскела-Уоллиса и медианный тест, $p > 0,05$).

При сравнении макроскопических параметров и толщины по Breslow меланом пациентов, сгруппированных по безрецидивной 5-летней выживаемости, методом Манна-Уитни найдены статистически значимые различия высоты, объема опухоли и ее толщины по Breslow. Результаты сравнения представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Результаты сравнения меланом пациентов, имевших рецидивы, либо умерших от меланомы в течение пяти лет после постановки диагноза, и пациентов, не имевших рецидивов в течение пяти лет после постановки диагноза (группы “0” и “1”, соответственно)

Параметры опухоли	Me(LQ;HQ)		U	p
	Выживаемость, 60 мес.			
	0	1		
H	5 (3;10)	3 (1; 5)	171	0,018
V _{tum.pr}	624 (212; 3062)	163 (78,5; 492)	121	0,005
V _{tum}	577 (209; 2355)	137 (52; 454)	163	0,011
Breslow	4(3; 4)	3 (2; 4)	192	0,024

Как видно из таблицы 5, для группы с лучшей безрецидивной выживаемостью характерны: меньшая высота опухоли над поверхностью кожи (более чем в полтора раза), почти в 4 раза меньший объем и несколько меньшая (примерно в 1,3 раза) толщина по Breslow. ROC-анализ позволил выявить пороговые значения высоты, толщины и объема опухоли, при которых пациенты “переходят” в неблагоприятную для исхода группу (таблица 6).

Таблица 6. – Пороговые значения высоты, толщины и объема меланомы, при превышении которых в течение пяти лет после постановки диагноза наступает смерть пациентов или рецидив опухоли

Параметры опухоли	Пороговая точка	AUC	SE	95% CI	p	Sen.	Sp.
H	≤3	0,71	0,07	0,566 to 0,826	0,005	65,4	73,1
V _{tum.pr}	≤205,15	0,74	0,07	0,591 to 0,854	0,001	54,2	83,3
V _{tum}	≤205,15	0,7	0,07	0,560 to 0,821	0,006	57,7	76,9
Breslow	≤3	0,68	0,07	0,537 to 0,799	0,009	73,1	57,1

На основании полученных пороговых значений все случаи по каждому показателю были разбиты на 2 группы (“1” – со значениями выше и “0” – ниже пороговой точки), продолжительность жизни в которых сравнивалась при помощи теста Гехана-Уилкоксона, результаты сравнения – в таблице 7.

В результате выяснилось, что толщина по Breslow не обладает столь же хорошей прогностической ценностью, как высота опухоли и ее объем: несмотря на статистически значимые результаты ROC-анализа, тест сравнения выживаемости в группах оказался статистически незначимым. Зато наибольшей прогностической ценностью обладает объем выступающей части меланомы: как во всей исследуемой выборке меланом, так и в выборке, учитывающей только опухоли с экзофитным компонентом.

Таблица 7. – Результаты сравнения безрецидивной выживаемости в группах пациентов, ранжированных по пороговым значениям показателей

Параметры опухоли	Me(LQ;HQ)		p
	Продолжительность жизни		
	0	1	
H	86 (31; 96)	27 (15; 76)	0,047
Breslow	74,5 (19; 91,5)	30,5 (15; 82)	>0,05
$V_{tum.pr}$	89 (38; 96)	27 (15; 76)	0,008
$V_{tum.obu}$	86 (31; 96)	27 (15; 76)	0,03

Выводы

1. Меланома кожи характеризуется достаточно пропорциональным пространственным ростом. Среди ме-

Литература

1. Definitions of TNM // AJCC. Cancer staging manual [Electronic resource] / Am. Joint Comm. Cancer ; eds.: F. L. Green [et al.]. – 6-th ed. – New York : Springer, 2002. – Part 6 : Skin. – P. 211-212. – Mode of access: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC6thEdCancerStagingManualPart2.pdf> – Date of access: 20.01.2016.

2. Definitions of TNM // AJCC. Cancer staging : Handbook / Am. Joint Comm. Cancer ; eds.: S. B. Edge [et al.]. – 7-th ed. – New York : Springer, 2010. – Part 6 (31) : Skin. Melanoma of the Skin. – P. 407.

3. AJCC. Individualized Melanoma Patient, Outcome Prediction Tools [Electronic resource] / Am. Joint Comm. Cancer. – Mode of access: <http://melanomaprognosis.org/Localized.aspx>. – Date of access: 20.01.2016.

4. Classification of Tumours. Pathology and Genetics Skin Tumours [Electronic resource] / WHO ; eds.: P. E. LeBoit [et al.]. – Lyon : IARC press, 2006. – P. 64-66. – Mode of access: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb6/>. – Date of access: 25.01.2016.

5. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

ланом с экзофитным компонентом менее пигментированные опухоли характеризуются большей толщиной опухоли по Breslow, более выраженной проминенцией и большим объемом; меланомы, содержащие эпителиоидные клетки, более пигментированы, чем меланомы, не содержащие данную клеточную популяцию.

2. Из всех исследованных макро- и микроскопических параметров наибольшей прогностической ценностью обладают высота экзофитной части опухоли и ее объем; прогностическая ценность этих параметров по нашим данным выше, чем для толщины опухоли по Breslow, в связи с чем они могут быть рекомендованы как одни из основных прогностических параметров. При превышении порога высоты, равного 3 мм, и объема проминентной части, равного 205,15 мм³, в течение пяти лет после постановки диагноза наступает смерть пациентов или рецидив опухоли.

Literatura

1. Definitions of TNM // AJCC. Cancer staging manual [Electronic resource] / Am. Joint Comm. Cancer ; eds.: F. L. Green [et al.]. – 6-th ed. – New York : Springer, 2002. – Part 6 : Skin. – P. 211-212. – Mode of access: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC6thEdCancerStagingManualPart2.pdf> – Date of access: 20.01.2016.

2. Definitions of TNM // AJCC. Cancer staging : Handbook / Am. Joint Comm. Cancer ; eds.: S. B. Edge [et al.]. – 7-th ed. – New York : Springer, 2010. – Part 6 (31) : Skin. Melanoma of the Skin. – P. 407.

3. AJCC. Individualized Melanoma Patient, Outcome Prediction Tools [Electronic resource] / Am. Joint Comm. Cancer. – Mode of access: <http://melanomaprognosis.org/Localized.aspx>. – Date of access: 20.01.2016.

4. Classification of Tumours. Pathology and Genetics Skin Tumours [Electronic resource] / WHO ; eds.: P. E. LeBoit [et al.]. – Lyon : IARC press, 2006. – P. 64-66. – Mode of access: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb6/>. – Date of access: 25.01.2016.

5. Rebrova, O. Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica / O.Ju. Rebrova. – М.: Media Sfera, 2002. – 312 s.

ASSESSMENT OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE MACROSCOPIC PARAMETERS OF MELANOMA

Aliaksinski V. S.

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

In this study we investigated the interrelation between macroscopic parameters of melanoma and its histopathologic features and prognosis. It has been established that amelanotic melanomas are associated with high depth of invasion as defined by Breslow, their volume and expressed prominence while pigmentation of melanoma is associated with the presence of epithelioid-cell population. The height of the exophytic part of the tumor and its volume have a great predictive value. Tumor height threshold exceeding 3 mm and volume of the prominent part of the exophytic part of the tumor more than 205,15 mm³ are associated with the absence of 5-year disease-free survival of patients.

Keywords: skin melanoma, macroscopic parameters, morphology, prognosis.

Поступила: 15.01.2016

Отрецензирована: 29.01.2016