

**КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОЖИ ВЕК****И. А. Сафроненкова**, ст. науч. сотр.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»

У 590 хворих ЗЕП шкіри повік, які отримували комбіноване лікування (променева терапія + криодеструкція) визначена інформативність клінічної симптоматики для прогнозування розвитку рецидивів.

Встановлено, що такі ознаки, як «наявність рецидиву» пухлини при первинному зверненні в Інститут, «поразка внутрішнього кута» очної щілини, «наявність інвазії» і «виразка пухлини», «наявність залишкового вузла пухлини» після лікування можуть бути факторами ризику і підвищувати шанси розвитку рецидиву пухлини відповідно в 3,1, в 3, в 2,8, в 2,6 і в 2 рази. На основі скорингової шкали оцінки, яка складається з суми значень OR всіх наявних у хворих факторів ризику проведено ROC аналіз з побудовою ROC — кривої. Чутливість отриманої оцінки — низька (59 %), а специфічність — більш висока (72 %). Отже, одні клінічні ознаки як фактори ризику не можуть бути використані для прогнозування перебігу пухлинного процесу, зокрема, ймовірності розвитку рецидивів.

Ключові слова: злоякісні епітеліальні пухлини шкіри повік, клінічні фактори ризику розвитку рецидивів пухлини

Ключевые слова: злокачественные эпителиальные опухоли кожи век, клинические факторы риска рецидивов опухоли

Введение. Злокачественные эпителиальные опухоли (ЗЭО) кожи являются самыми распространенными опухолями человека, что ставит их в ряд важнейших проблем современной медицины [6, 8]. Частота их встречаемости в Америке, Австралии, Европе и странах СНГ продолжает увеличиваться, превышая темпы роста других злокачественных новообразований [7, 9–11]. В Украине, по данным Национального канцер-реестра (2009–2010 гг.), эта патология имеет значительный удельный вес в структуре заболеваемости населения (10–13 %). Среди всех злокачественных опухолей немеланомные новообразования кожи занимают первое место у мужчин (22,8 %) и второе, после рака молочной железы, у женщин (18,6 %) [4]. В структуре онкологических поражений органа зрения ЗЭО кожи век составляют 68,1–75 % [2, 3].

Доступность визуального контроля за состоянием век и периорбитальной области нередко способствует недооценке тяжести заболевания, быстрому принятию решения и использованию неадекватного способа лечения, что приводит к развитию тяжелых рецидивов, требующих длительного лечения. Выбор же оптимального метода лечения ЗЭО кожи век достаточно сложен ввиду выраженного многообразия их клинических форм, широкой палитры клинико-морфологических характеристик и особенностей клинического течения. Поэтому определение тактики лечения должно быть персонализированным для каждого больного. Для этого необходимо выявление факторов прогноза исхода лечения ЗЭО кожи век. Чаще всего результаты ле-

чения этой патологии определяются по показателям рецидивов.

Цель работы: определить информативность клинической симптоматики ЗЭО кожи век для прогнозирования развития рецидивов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведен ретроспективный анализ историй болезней 590 больных ЗЭО кожи век, получавших комбинированное лечение (лучевая терапия + криодеструкция) в ГУ «Институте ГБ и ТТ им. В. П. Филатова НАМН Украины» за период с 1986 по 2008 гг. Для этого была создана электронная база данных, содержащая информацию о результатах обследования и лечения больных ЗЭО кожи век. Численные параметры заносились в базу в цифровом выражении, а клинические характеристики были формализованы в виде порядковых показателей. В ходе анализа часть порядковых показателей была преобразована в бинарные путем объединения некоторых категорий значений, а также по наличию или отсутствию признака. Анализ зависимости исхода лечения (рецидив) от клинических признаков проводился с использованием критерия сопряженности χ^2 статистики Пирсона. Для количественной оценки факторов риска (клинических признаков), связанных с исходом лечения ЗЭО кожи век, выраженных в виде бинарного отклика (рецидива нет — «0», рецидив есть — «1») рассчитывали отношения шансов (OR) по таблице 2x2 и 95 % доверительный интервал. Для количественной оценки вероятности развития рецидивов была разработана скоринговая (от англ. слова score — счет) шкала, которая представляет собой сумму значений OR для признаков, имеющих значение OR больше единицы, то есть наиболее значимых с точки зрения возможности развития рецидива. На основе скоринговой шкалы оценки проведено построение характеристической кривой (ROC), которая строится по значению

чувствительности (sensitivity) — откладывается по оси «у» и специфичности (specificity) — по оси «х». Найдена оптимальная точка разделения, рассчитана площадь под характеристической ROC кривой и проведена ее статистическая оценка [5]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием лицензионного пакета «Statistica 9.0», ROC анализ — с помощью биомедицинского пакета MedCall 9.1. База данных сформирована средствами MS Access.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ: на первом этапе исследования была определена роль каждого клинического признака относительно влияния на исход лечения (рецидив) ЗЭО кожи век. Клинические признаки, которые по данным анализа имеют статистически значимую сопряженность с исходом лечения, могут рассматриваться как факторы риска. Зависимость клинических признаков от рецидива опухолевого процесса у больных ЗЭО кожи век представлена в таблице 1.

Как следует из представленных в таблице 1 данных, статистически значимая сопряженность с рецидивом опухолевого процесса отмечена для следующих клинических признаков: наличие рецидива опухолевого процесса на момент поступления больного в Институт ($\chi^2 = 17,3$, $p = 0,000$), мужской пол пациентов ($\chi^2 = 4,9$, $p = 0,02$), поражение внутреннего угла глазной щели ($\chi^2 = 14,0$, $p = 0,000$), базальноклеточный рак ($\chi^2 = 5,4$, $p = 0,02$), наличие изъязвления опухоли ($\chi^2 = 4,6$, $p = 0,01$), наличие инвазии опухолью подлежащих тканей ($\chi^2 = 6,3$, $p = 0,01$), вовлечение в процесс интермаргинального края века ($\chi^2 = 3,9$, $p = 0,04$), наличие остаточного узла опухоли после лечения ($\chi^2 = 10,8$, $p = 0,001$).

Вторым этапом исследования была количественная оценка влияния выявленных клинических факторов риска на развитие рецидива. Для установленных факторов риска был произведен расчет отношения шансов (OR). Данные приведены в таблице 2 в порядке снижения роли клинического признака в развитии рецидива.

Из данных, представленных в таблице 2, следует, что из 7 представленных клинических признаков только 5 имеют статистически значимые OR. Это такие признаки, как «наличие рецидива» опухоли при первичном обращении в Институт, «поражение внутреннего угла» глазной щели, «наличие инвазии» и «изъязвление опухоли», «наличие остаточного узла опухоли» после лечения. Остальные клинические признаки не являются статистически значимыми. Таким образом, перечисленные выше 5 клинических признаков могут рассматриваться как факторы риска развития рецидива новообразования. Так, «наличие рецидива» опухоли при первичном обращении повышает шансы развития рецидива опухоли в 3,1 раза, а «поражение внутреннего угла» глазной щели, «наличие инвазии» и «изъязвление опухоли», «наличие остаточного узла опухоли» после лечения — в 3, 2,8, 2,6 и 2 раза со-

ответственно. Степень влияния этих факторов на развитие рецидива в исследованиях различных авторов оценивается по-разному [1, 2].

Таблица 1

Частота встречаемости клинических признаков у больных ЗЭО кожи век без рецидива опухоли и с рецидивом

Клинические признаки	Больные без рецидива (n = 529)		Больные с рецидивом (n = 61)		Всего (n)	χ^2	p
	n	%	n	%			
Первичный	336	93,9	22	6,1	358	17,3	0,000
Рецидивирующий	193	83,2	39	16,1	232		
Возраст до 60 лет	162	88,5	21	11,5	183	0,3	0,5
Более 60 лет	367	90,2	40	9,8	407		
Мужчины	250	86,8	38	13,2	288	4,9	0,02
Женщины	279	92,4	23	7,6	302		
Без поражения внутреннего угла	367	92,3	35	7,7	402	14	0,000
С поражением внутреннего угла	162	81,2	26	18,8	188		
Линейный размер опухоли:						0,3	0,8
— до 20 мм	315	89,3	37	10,5	352		
— более 20 мм	214	89,9	24	10,1	238		
Без изъязвления	275	91,7	25	8,3	300	4,6	0,01
С изъязвлением	254	87,6	36	15,4	290		
Базальноклеточный	347	87,6	49	12,4	396	5,4	0,02
Другой гистологический тип	182	93,8	12	6,2	194		
Стадия: — T ₂	258	88,4	34	11,6	292	1,1	0,3
— T ₃	271	90,9	27	9,1	298		
Инвазия: — нет	481	94,1	13	5,9	494	6,3	0,01
— есть	48	88,9	48	11,1	96		
Интермаргинальный край:						3,9	0,05
— не поражен	410	88,4	54	11,6	464		
— поражен	119	94,4	7	5,6	126		
Остаточный узел: — нет	445	91,6	41	8,4	486	10,8	0,001
— есть	84	80,7	20	19,2	104		

Примечание: При опухолях 2 стадии рецидивы возникли в 27 случаях (3,9 %) в сроки от 11 до 184 месяцев (медиана 56 мес.). При опухолях 3 стадии — у 34 (5,8 %) в сроки от 22 до 171 мес. (медиана 63 мес.)

На основе значений OR этих факторов риска (которые превосходят единицу), была создана скоринговая шкала оценки прогноза рецидива, состоящая из суммы значений OR всех имеющихся у больных факторов риска, где каждый клинический признак вносит свой взвешенный вклад возможности развития рецидива для каждого конкретного больного. По этой шкале значения суммарной оценки колеблются от 0 до 9,31 единиц. Медиана по суммарной оценке клинических признаков в группе больных без рецидива составила 1,8 (0–4,45), а с рецидивом — 4,3 (0–6,8).

Таблица 2

Оценка влияния факторов риска (клинических признаков) на рецидив опухолевого процесса

№ п/п	Клинические признаки	Отношение шансов (OR)	95 % доверительный интервал (ДИ)		p
			нижний предел	верхний предел	
1.	Наличие рецидива	3,1	1,8	5,4	0,000
2.	Поражение внутреннего угла	3,0	1,6	5,4	0,000
3.	Наличие инвазии	2,8	1,3	4,4	0,04
4.	Наличие остаточного узла опухоли	2,6	1,4	4,6	0,01
5.	Поражение интермаргинального края века	2,1	0,8	7,1	0,21
6.	Изъязвление опухоли	2,0	1,0	4,2	0,01
7.	Мужской пол	2,0	0,8	6,7	0,12
8.	Базальноклеточный рак	1,8	0,7	6,4	0,2

Различия средних значений скоринговой оценки у больных без рецидива и с рецидивом опухоли — статистически значимы ($p=0,02$). Поэтому данный показатель может быть использован для создания прогностического теста.

Исходя из этого, третьим этапом наших исследований было проведение ROC анализа с построением ROC-кривой на основе значений скоринговой шкалы оценки клинических признаков (рис. 1).

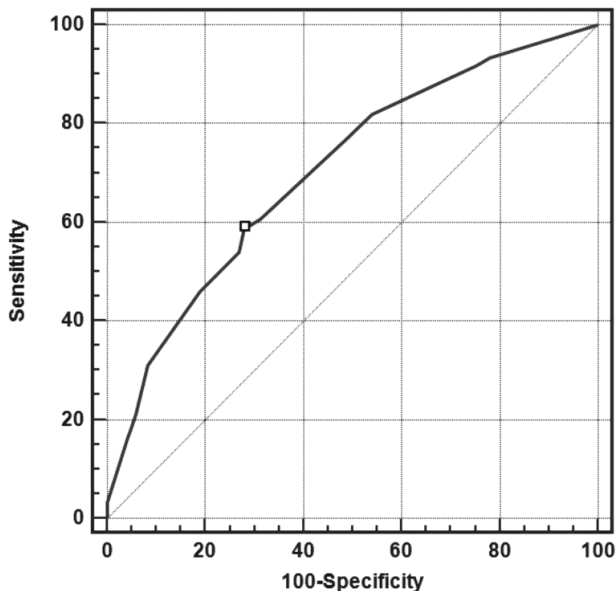


Рис. 1. Характеристическая кривая информативности комплекса клинических признаков у больных ЗЭО век с рецидивом и без рецидива.

Площадь под ROC — кривой составила 0,71, $p = 0,0001$. Оптимальная точка разделения, при которой достигаются наиболее высокие значения

чувствительности и специфичности, $> 4,3$ (чувствительность — 59 %, специфичность — 72 %).

Таким образом, проведенная статистическая оценка характеристической ROC — кривой информативности комплекса клинических признаков показала, что по ним чувствительность полученной оценки низкая (59 %), а специфичность — более высокая (72 %). Следовательно, одних клинических признаков как факторов риска недостаточно для прогнозирования течения опухолевого процесса, в частности, вероятности развития рецидивов.

Заключение. В результате данного исследования выявлено значимое влияние отдельных клинических признаков на исход лечения относительно вероятности рецидива ЗЭО кожи век. К этим факторам относятся: «наличие рецидива» опухоли при первичном обращении, «поражение внутреннего угла» глазной щели, «наличие инвазии» и «изъязвление опухоли», «наличие остаточного узла опухоли» после лечения. Однако изучение совместного влияния этих факторов на развитие рецидива ЗЭО кожи век показало, что для прогноза рецидивирования опухоли одних клинических признаков недостаточно. Развитие рецидивов предопределяется и другими особенностями ЗЭО кожи век, в связи с чем необходим поиск дополнительных, более информативных прогностических факторов, влияющих на этот процесс, с целью воздействия на них для предупреждения развития рецидивов. В наших дальнейших публикациях будут представлены данные о значении экспрессии онкобелков P53 и Bcl-2 и антигенов CD95 и IPO38 и сочетания этих факторов для прогноза рецидивов ЗЭО кожи век.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абунамус С. М. Рецидивирующее течение базальноклеточного рака кожи век: клинко-морфологические особенности, лечение: автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук: спец. 14.00.08. «Глазные болезни» / С. М. Абунамус — Челябинск, 2004. — 28 с.
2. Важенин А. В. Избранные вопросы онкоофтальмологии / А. В. Важенин., И. Е. Панова. — М.: Издательство РАМН, 2006. — 156 с.
3. Офтальмоонкология : руководство для врачей / [А. Ф. Бровкина, В. В. Вальский, Г. А. Гусев и др.]; под ред. А. Ф. Бровкиной — Москва: Медицина, 2002. — 424 с.
4. Рак в Україні: 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: 2011: [Бюл. Нац. Канцер — реєстру України, № 12]. — Київ, 2011. — 118 с.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва — М.: — Медиа Сфера, 2003. — 312 с.
6. Durairaj, V. D. Mucinous eccrine adenocarcinoma of the periorbital region / V. D. Durairaj, E. M. Hink, M. Y. Kahook [et al] // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. — 2006. — Vol. 22. — № 1. — P. 30–35.
7. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer in the United States, 2006 / H. W. Rogers, M. A. Weinstock,

- A. R. Harris [et al] // Arch. Dermatol. — 2010. — V.146. — № 3. — P. 283–287.
8. **Koo, L.** «Pseudo-pseudochalazion»: giant chalazion mimicking eyelid neoplasm / L. Koo, M. P. Hatton, P. A. Rubin // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. — 2005. — Vol. 21. — № 5. — P. 391–392.
9. Need for a New Skin Cancer Management Strategy / S. van der Geer, H. A. Reijers, H. F. van **Tuijl J. M.** [et al.] // Arch. Dermatol. — 2010. — V.146. — № 3. — P.332–336.
10. Rapid and Continuous Increases in Incidence Rates of Basal Cell Carcinoma in the Southeast Netherlands Since 1973 / E. de Vries, M. Louwman, M. Bastiaens [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 2004. — V.123. — P. 634–638.
11. **Stern R. S.** Prevalence of a History of Skin Cancer in 2007 / R. S. Stern // Arch. Dermatol. — 2010. — V.146. — № 3. — P.279–282.

Поступила 24.12.2012.

CLINICAL PROGNOSTIC RISK FACTORS OF RECURRENCES IN PATIENTS WITH MALIGNANT EPITHELIAL TUMORS OF THE EYELID SKIN

Safronenkova I. A.

In 590 patients MET eyelid skin treated with combination therapy (radiotherapy + cryosurgery) descriptiveness of clinical symptoms to predict recurrence. Found that such signs as «recurrences» of the tumor at the first application to the Institute, «defeat the inner corner» eye slit, «the presence of invasion» and «tumor ulceration,» «the presence of residual tumor site» after treatment may be risk factors and increase chances of recurrence of the tumor, respectively 3,1, 3, 2,8, 2,6 and 2 times. Based on the scoring rating scale consisting of the sum of the values of all of OR patients with risk factors conducted ROC analysis to the construction of ROC — curve. The sensitivity of this estimate — low (59 %) and specificity — a higher (72 %). Therefore, some clinical features as risk factors can not be used as a test for predicting the course of tumor, in particular, the likelihood of recurrence.



УДК 617.76:616.441–008.61/.64–07–08

АУТОИММУННЫЕ ДИСТИРЕОИДНЫЕ ОФТАЛЬМОПАТИИ (ОФТАЛЬМОПАТИЯ ГРЕЙВСА)

В. С. Дроздовская, доцент, **Н. А. Гончарова**, доцент, **И. А. Денисов**, зав. отделением

Кафедра офтальмологии Харьковской медицинской академии последипломного образования,
Харьковская городская клиническая больница № 14 имени профессора Л. Л. Гиршмана

В работе представлены результаты клинического обследования, диагностики и этиопатогенетического лечения 300 пациентов с аутоиммунной дистиреодной офтальмопатией (орбитопатией Грейвса). Установлена результативность А-В-сканирования орбит для определения стадии и степени поражения орбитальных тканей, а также эффективность комплексной терапии, включающей глюкокортикоиды, иммунокорректоры, нестероидные противовоспалительные средства, наружное рентгеновское облучение орбит, а также использование ноотропных и дегидратационных средств.

Введение. Аутоиммунная офтальмопатия (АО) рассматривается как симптомокомплекс поражения ретробульбарных тканей, слёзных желёз и экстрабульбарных мышц.

Патология описана в 1776 году Грейвсом как выпячивание глаз при болезнях щитовидной железы (ЩЖ). В процессе изучения данного заболевания использовались различные определения (термины): эндокринная офтальмопатия, отёчный или тиреотоксический экзофтальм, нейродистрофический экзофтальм, инфильтративная или тиреоидная экзофтальмическая офтальмопатия, а также офтальмопатия (орбитопатия) Грейвса, дистиреодная офтальмопатия. Это свидетельствует о различных трактовках патогенеза поражения как щитовидной железы, так и тканей орбиты. В резуль-

тате изучения клинических особенностей с учётом литературных данных о патогенезе как заболеваний щитовидной железы, так и сочетающейся с ними глазной патологии, мы остановились на термине аутоиммунная офтальмопатия. Она включает прежде всего проявления орбитопатии с возможными изменениями со стороны глазного яблока. Термин аутоиммунная офтальмопатия или офтальмопатия Грейвса превалирует в литературе последних лет.

АО достаточно часто наблюдается при патологии щитовидной железы (ЩЖ): главным образом, при тиреотоксическом зобе (ТТЗ), реже — при аутоиммунном тиреоидите (АИТ), либо сочетании ТТЗ и АИТ.

© В. С. Дроздовская, Н. А. Гончарова, И. А. Денисов, 2013