

УДК 616.37-006.015.5

О.О. Ошивалова

Фактори ризику розвитку раку шкіри у хворих на передрак шкіри

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м. Київ, Україна

Мета дослідження полягала у вивченні рівнів факторів ризику розвитку раку шкіри серед хворих на передрак шкіри.

Матеріали та методи. Було проведено медико-соціологічне опитування хворих, які знаходились під динамічним наглядом в Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами протягом 2014–2017 років. Статистична обробка отриманого матеріалу проводилась з використанням програми STATISTICA 7.0.

Результати. Досліджувані групи склалися із 32 (24,8%) хворих на плоскоклітинний рак шкіри, 40 (31%) хворих на інтраепідермальну карциному шкіри, 57 (44,2%) хворих на актинічний кератоз. Тест Данна дозволив виявити достовірну різницю ($p < 0,05$) лише по 3 факторам ризику розвитку раку шкіри.

Висновки. При формуванні груп ризику розвитку раку шкіри бажано враховувати чоловічу стать та вік старші 70 років, I–II фототип шкіри, надлишкове сонячне опромінення, тривале застосування фотосенсибілізуючих лікарських засобів, сімейний обтяжений анамнез.

Ключові слова: фактори ризику, плоскоклітинний рак шкіри, інтраепідермальна карцинома шкіри, актинічний кератоз.

Вступ

Однією із актуальних проблем у структурі загальної захворюваності злоякісними новоутвореннями дорослого населення України є немеланомний рак шкіри (НМРШ). За уточненими даними Національного канцер-реєстру України у 2015–2016 рр. велику питому вагу в структурі захворюваності населення України мали НМРШ. Так, за рівнем захворюваності НМРШ зайняли третє рейтингове місце в десятці злоякісних новоутворень у чоловіків (питома вага 10,0%) після раку органів дихання (16,0%) і раку передміхурової залози (10,5%), та друге рейтингове місце у жінок (12,5%) після раку молочної залози (20,3%) [17]. Серед НМРШ найменш прогнозованим є плоскоклітинний рак шкіри (ПКРШ), на частку якого припадає від 5 до 15% хворих щорічно [19]. У порівнянні із іншими НМРШ, ПКРШ має меншу поширеність, але характеризується більшою здатністю до рецидивуючого перебігу та метастазування. Проблема ПКРШ є характерною і для інших країн світу. За даними «Skin Cancer Foundation» в США щороку спостерігається більше випадків раку шкіри, ніж раку молочної залози, раку простати, раку легенів і раку товстого кишечника, разом узятих [6, 12]. Крім того відомо, що у 40–50% американців старше 65 років хоча б раз в житті діагностується рак шкіри [2].

Важливим фактором виникнення ПКРШ є вік хворого. Серед дорослого населення захворюваність різко зростає після 65 років, чоловіки хворіють частіше за жінок. Істотну роль в розвитку ПКРШ, за даними різних авторів, грає сонячна радіація [24], точніше, промені ультрафіолетового спектра, на які припадає близько 5-6%

від сумарного сонячного випромінювання на поверхні Землі. На роль ультрафіолетового випромінювання в патогенезі раку шкіри вказують висока розповсюдженість раку шкіри в південних районах, переважна локалізація вогнищ на відкритих ділянках тіла, залежність між рівнем захворюваності ПКРШ і рівнем інсоляції, що обумовлена географічним розташуванням регіону [1]. Так, в США і Японії захворюваність на рак шкіри збільшується по мірі переміщення на південь [3, 10].

Має значення також і характер впливу УФО на організм (особливо небезпечні сонячні опіки). У декількох когортних дослідженнях і дослідженнях «випадок-контроль» показано, що рак шкіри пов'язаний з надлишковим впливом сонячного випромінювання [23]. Причому, сумарна доза отриманого сонячного випромінювання знаходиться у прямому зв'язку із ризиком ПКРШ [4, 18]. З існуючих 19 досліджень «випадок-контроль» в 6 виявлений позитивний зв'язок між використанням апаратури для засмаги і раком шкіри. Особливо небезпечно використання апаратури для засмаги в дитячому і підлітковому віці, коли ризик отримання опіку вище [7].

Деякі дослідження вказують на можливість зниження ризику ПКРШ при використанні сонцезахисних препаратів [19].

Підвищену чутливість шкіри до сонячної інсоляції можуть викликати лікарські препарати (тетрацикліни, сульфаніламід, фенотіазини, тіазиди, гризеофульвін) [14, 16].

Генетичні чинники відіграють важливу роль в патогенезі пухлин. У хворих на рак шкіри спадкова схильність до пухлин встановлена в 28% випадків. З них більш ніж в $\frac{3}{4}$ випадків онкологічна патологія виявлена

серед родичів 1-го ступеня споріднення і у інших (21,4%) – 2-го ступеня споріднення. Підтвердженням цього є високий ризик розвитку раку шкіри при фотосенсибілізації у хворих з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як альбінізм, пігментна ксеродерма, синдром невоїдної базально-клітинної карциноми [5, 11].

Важлива роль у виникненні пухлин шкіри належить хімічним канцерогенам, які можуть викликати мутації ДНК, як при одноразовому впливі високої дози речовини, так і при повторних діях хімічного фактора різної концентрації [20, 21].

Серед численних факторів ризику різні автори особливо відзначають хронічні тривало існуючі дерматози, які можуть з часом трансформуватися в рак шкіри і потребують підвищеної уваги дерматологів і онкологів [9]. До облігатних передракових дерматозів відносяться: хвороба Боуена, еритроплазія Кейра, екстрамаммарна форма хвороби Педжета, хронічний променевий дерматит, пігментна ксеродерма, актинічний кератоз. Факультативні передракові дерматози – це шкірний ріг, веруциформна епідермодисплазія, кератоакантома, папіломатоз шкіри. Особливу увагу необхідно також приділяти дерматозам з патологічною регенерацією: еритематоз, туберкульозний вовчак, псоріаз, трофічна виразка, хронічна виразкова піодермія, рубці. Хронічна механічна травматизація шкіри, яка призвела до появи раку шкіри, відзначена у 19,8% хворих [13, 15].

Рациональне обґрунтування скринінгу і подальшого спостереження осіб з високим ризиком розвитку раку шкіри є однією із актуальних проблем медицини і базується на доказах, згідно з якими виявлення факторів ризику (ФР) розвитку раку шкіри призводить до зниження рівня захворюваності на рак шкіри [2], зменшення медичних витрат на лікування цього захворювання [22] і поліпшення якості життя пацієнтів [8].

Мета дослідження полягала у вивченні рівнів ФР розвитку раку шкіри серед хворих з передраковими

ураженнями шкіри – інтраепідермальною карциномою (ІЕК) та актинічним кератозом (АК).

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети нами було проведено медико-соціологічне опитування хворих ПКРШ, ІЕК та АК, які знаходились під динамічним наглядом в Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (надалі ДНУ) протягом 2014–2017 років. Клінічний діагноз в 100% випадків був підтверджений патоморфологічним висновком. Дослідження проведено з використанням спеціально розроблених карт опитування, які включали соціально-біологічні ФР розвитку раку шкіри. Серед біологічних ФР досліджували: стать, вік, фототип шкіри по Фіцпатрику, спадковість. Серед соціальних ФР – вплив надлишкового сонячного опромінення, контакт з радіоактивними речовинами і токсичними речовинами, тривале (більше 5 років) застосування лікарських засобів з фотосенсибілізуючою дією, періодичне травмування доброякісних новоутворень шкіри, використання фотозахисних засобів для шкіри. Статистичну обробку матеріалу проводили із застосуванням програмного забезпечення STATISTICA 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення

В опитуванні прийняли участь 129 хворих, із яких 32 (24,8%) хворих ПКРШ, 40 (31%) хворих ІЕК і 57 (44,2%) хворих АК. При аналізі статеві-вікової характеристики хворих в залежності від патології шкіри з'ясувалося, що у всіх групах дослідження переважали чоловіки віком старші 70 років, а згідно літературним даним від 65 років, і достовірної різниці за статтю та віком досліджувані групи хворих не мали (таб. 1).

Таблиця 1

Статеві-вікова характеристика хворих, які прийняли участь в опитуванні

Патологія шкіри	Стать		Середній вік	
	чол.	жін.	чол.	жін.
АК (n=57)	33 (57,9%)*	24 (42,1%)*	73,6±6,4 років*	70,0±6,9 років*
ІЕК (n=40)	23 (57,5%)*	17 (42,5%)*	76,4±5,6 років*	75,2±8,0 років*
ПКРШ (n=32)	23 (66,7%)*	9 (33,3%)*	74,5±4,5 років*	73,7±11,9 років*
Всього	79 (61,2%)	50 (38,8%)	75,2±5,5 років	75,7±8,2 років

Примітка: * – $p \geq 0,05$.

I–II фототип шкіри по Фіцпатрику було виявлено переважно у 73,7±1,8% хворих АК, у 77,5±1,7% хворих ІЕК і у 85,7±1,6% хворих ПКРШ (таб. 2). Для всіх груп досліджуваних хворих було характерним низький рівень

застосування фотозахисних засобів для шкіри: у 4,9±0,51% хворих АК, у 2,7±0,33% хворих ІЕК і у 3,7±0,23% хворих ПКРШ.

Таблиця 2

Фактори ризику розвитку раку шкіри серед опитуваних хворих

Фактор ризику	Хворі АК (n=57), %	Хворі ІЕК (n=40), %	Хворі ПКРШ (n=32), %	P
I-II фототип шкіри по Фіцпатрику	73,7±1,8	77,5±1,7	85,7±1,6	*p=0,086
Використання фотозахисних засобів для шкіри	4,9±0,51	2,7±0,33	3,7±0,23	*p=0,88
Наявність опіків в дитячому та підлітковому віці	61,5±1,08	56,3±0,79	63,8±0,62	*p=0,075
Часте перебування на відкритому сонці в теперішній час	40±0,5	23±0,42	29±0,4	**p<0,05 (АК і ІЕК/ПКРШ)
Можливий контакт з радіоактивними речовинами	2,2±0,03	2,6±0,4	2,5±0,1	*p=0,328
Можливий контакт з токсичними хімічними речовинами	0,9±0,2	0,94±0,3	0,91±0,5	*p=0,827
Травмування доброякісних новоутворень шкіри	7,4±0,71	7,5±0,8	6,4±0,3	*p=0,280
Тривалий прийом лікарських засобів з фотосенсибілізуючою дією	8,2±0,38	5,5±0,48	7,5±0,5	**p<0,05 (ІЕК і ПКРШ)
Обтяжений сімейний анамнез 1-го рівня спорідненості	3,0±0,46	4,4±0,49	5,5±0,5	**p<0,05 (АК і ПКРШ)

Примітки: * – критерій Краскела-Уолліса; ** – тест Данна.

Фактор «наявності сонячних опіків у дитячому та підлітковому віці» мав також високий рівень поширеності у всіх групах досліджуваних хворих, а саме 61,5±1,08% у хворих на АК, 56,3±0,79% – ІЕК, 63,8±0,62% – ПКРШ. Фактор «частого перебування на відкритому сонці в теперішній час» мав коливання від 23±0,42% у хворих ІЕК до 40±0,5% у хворих АК. Незначні рівні мали фактори: «можливий контакт з радіоактивними речовинами» – коливання від 2,2±0,03% у хворих на АК до 2,6±0,4% у хворих ІЕК; «можливий контакт з токсичними хімічними речовинами» – коливання від 0,9±0,2% у хворих АК до 0,94±0,3% у хворих з ІЕК; «травмування доброякісних новоутворень шкіри» – коливання від 6,4±0,3% у хворих ПКРШ до 7,5±0,8% у хворих з ІЕК.

Оцінка фактора ризику по «тривалому прийому лікарських засобів із фотосенсибілізуючою дією» показала, що найбільший рівень фактор мав серед хворих АК (8,2±0,38%) та хворих з ПКРШ (7,5±0,5%). Фактор «обтяженого сімейного анамнезу 1-го рівня спорідненості» мав найбільший рівень у хворих з ПКРШ (5,5±0,5%).

При порівняльному аналізі отриманих результатів із застосуванням непараметричного критерія Краскела-Уолліса не було виявлено достовірної різниці рівнів ФР у досліджуваних групах. Додаткове використання тесту Данна дозволило виявити достовірну різницю по 3 ФР. Рівень фактора «часте перебування на відкритому сонці в теперішній час» був достовірно вищим (p<0,05) в групі хворих на АК, ніж в групі хворих ІЕК/ПКРШ. Рівень фактора «тривалий прийом лікарських засобів із фотосенсибілізуючою дією» був достовірно вищим (p<0,05) в групі хворих з ПКРШ, ніж в групі хворих з ІЕК. А рівень фактора «обтяжений сімейний анамнез

1-го рівня спорідненості» був достовірно вищим в досліджуваній групі хворих ПКРШ ніж в групі хворих АК (p<0,05).

Висновки

У ході медико-соціологічного дослідження вперше проведена кількісна оцінка рівнів соціальних та біологічних факторів ризику розвитку раку шкіри серед хворих на передрак шкіри. Було встановлено, що такі біологічні фактори ризику, як стать, вік, фототип шкіри по Фіцпатрику однаково притаманні для хворих на рак і передрак шкіри. А біологічний фактор ризику «обтяжений сімейний анамнез 1-го рівня спорідненості» більш характерний для хворих на рак шкіри. Із соціальних факторів ризику для хворих на передрак шкіри ми спостерігали більший вплив перебування на відкритому сонці в теперішній час і менший вплив від тривалого застосування фотосенсибілізуючих лікарських засобів, ніж для хворих на рак шкіри. Застосована в дослідженні методика дозволяє попередньо стверджувати, що при формуванні груп ризику розвитку раку шкіри бажано враховувати чоловічу стать та вік пацієнтів старші 70 років, I-II фототип шкіри по Фіцпатрику, надлишкове сонячне опромінення, тривале застосування фотосенсибілізуючих лікарських засобів та сімейний обтяжений анамнез.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із залученням до дослідження більшої кількості хворих з метою подальшого ранжування факторів ризику за показником сили впливу, що має важливе значення для визначення пріоритетності в проведенні заходів первинної та вторинної профілактики раку шкіри.

Література

1. *Armstrong B.K., Kricger A., English D.R.* Sun exposure and skin cancer / B.K. Armstrong, A. Kricger, D.R. English // *Aust J Dermatol.* – 1997. – Vol. 38. – P. 1–6.
2. *Brantsch K.D., Meisner C., Schonfisch B. et al.* Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study / K. D. Brantsch., C. Meisner, B. Schonfisch et al. // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9(8). – P. 713-720.
3. *Coups E.J., Manne S.L., Heckman C.J.* Multiple skin cancer risk behaviors in the U.S. population / E.J. Coups, S.L. Manne, C.J. Heckman // *Am J Prev Med.* – 2008. – Vol. 34. – P. 87-93.
4. *Elwood J.M., Jopson J.* Melanoma and sun exposure: an overview of published studies / J.M. Elwood, J. Jopson // *Int J Cancer.* – 1997. – Vol. 73(2). – P. 198–203.
5. *Eskandarpour M., Hashemi J., Kanter L.* High Gene Mutation Rate May Contribute to Hereditary Skin Cancers / M. Eskandarpour, J. Hashemi, L. Kanter // *J Natl Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 790.
6. *Gallagher R.P., Hill G.B., Bajdik C.D. et al.* Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma / R.P. Gallagher, G.B. Hill, C.D. Bajdik et al. // *Arch Dermatol.* – 1995. – Vol. 131. – P. 164–169.
7. *Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S. et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure / S. Gandini, F. Sera, M.S. Cattaruzza et al. // *Eur J Cancer.* – 2005. – Vol. 41. – P. 45-60.
8. *Guy G.P., Machlin S.R., Ekwueme D.U. et al.* Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011 / G.P. Guy, S.R. Machlin, D.U. Ekwueme et al. // *Am J Prev Med.* – 2015. – Vol. 48. – P. 183–187.
9. *Harwood C.A., Mesher D., McGregor J.M. et al.* A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population / C.A. Harwood, D. Mesher, J.M. McGregor et al. // *Am J Transplant.* – 2013. – Vol. 13(1). – P. 119-129.
10. *Ichihashi M., Naruse K., Harada S. et al.* Trends in nonmelanoma skin cancer in Japan / M. Ichihashi, K. Naruse, S. Harada et al. // *Recent Results Cancer Res.* – 1995. – Vol. 139. – P. 263–273.
11. *Jaju P.D., Ransohoff K.J., Tang J.Y. et al.* Familial skin cancer syndromes: Increased risk of nonmelanotic skin cancers and extracutaneous tumors / P. D. Jaju, K.J. Ransohoff, J.Y. Tang et al. // *J Am Acad Dermatol.* – 2016. – Vol. 74(3). – P. 437–451.
12. *Kaldor J., Shugg D., Young B.* Non-melanoma skin cancer: Ten years of cancer-registry-based surveillance / J. Kaldor, D. Shugg, B. Young et al. // *Int J Cancer.* – 1993. – Vol. 53. – P. 886–891.
13. *Kennedy C., Bajdik C.D., Willemze R. et al.* The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer / C. Kennedy, C.D. Bajdik, R. Willemze et al. // *J Invest Dermatol.* – 2003. – Vol. 120. – P. 1087–1093.
14. *Lee A., Thomson J.* Adverse Drug Reactions. 2nd edition. Pharmaceutical Press; 2006. pp. 143–145.
15. *Majores M., Bierhoff E.* Actinic keratosis, Bowen's disease, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin / M. Majores, E. Bierhoff // *Pathologie.* – 2015. – Vol. 36(1). – P. 16-29.
16. *Moore D.E.* Drug-induced cutaneous photosensitivity / D.E. Moore // *Drug Saf.* – 2002. – Vol. 25. – P. 345–372.
17. *National Cancer Registry of Ukraine: short description of the database as of January, 2016; <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>.*
18. *Nelemans P.J., Rampen F.H., Ruiten D.J. et al.* An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta-analytical approach / P.J. Nelemans, F.H. Rampen, D.J. Ruiten et al. // *J Clin Epidemiol.* – 1995. – Vol. 48(11). – P. 1331–1342.
19. *Preston D.S., Stern R.S.* Nonmelanoma cancers of the skin / D.S. Preston, R.S. Stern // *N Engl J Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 1649–1662.
20. *Prevention of Skin Cancer.* National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov>.
21. *Stapleton J., Turrisi R., Hillhouse J. et al.* Comparison of the efficacy of an appearance-focused skin cancer intervention within indoor tanner subgroups identified by latent profile analysis / J. Stapleton, R. Turrisi, J. Hillhouse et al. // *J Behav Med.* – 2010. – Vol. 33. – P. 181–190.
22. *Shih S.T., Carter R., Sinclair C. et al.* Economic evaluation of skin cancer prevention in Australia / S.T. Shih, R. Carter, C. Sinclair. et al. // *Prev Med.* – 2009. – Vol. 49. – P. 449–453.
23. *Watson M., Holman D.M., Maguire-Eisen M.* Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk / M. Watson, D.M. Holman, M. Maguire-Eisen // *Semin Oncol Nurs.* – 2016. – Vol. 32(3). – P. 241–254.
24. *Zhang M., Qureshi A.A., Geller A.C. et al.* Use of tanning beds and incidence of skin cancer / M. Zhang, A. A. Qureshi, A.C. Geller et al. // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30(14). – P. 1588–1593.

Дата надходження рукопису до редакції: 07.03.2018 р.

**Факторы риска развития рака кожи
у больных с предраком кожи***Е.А. Ошивалова*

Государственное научное учреждение
«Научно-практический центр профилактической
и клинической медицины» Государственного
управления делами, г. Киев, Украина.
Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П. Л. Шупика,
г. Киев, Украина.

Цель исследования заключалась в изучении уровней факторов риска развития рака кожи у больных предраком кожи.

Материалы и методы. Был проведен медико-социологический опрос больных, находившихся под динамическим наблюдением в Государственном научном учреждении «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами в течение 2014–2017 годов. Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием программы STATISTICA 7.0.

Результаты. Исследуемые группы состояли из 32 (24,8%) больных плоскоклеточным раком кожи, 40 (31%) больных интраэпидермальной карциномой кожи, 57 (44,2%) больных актинический кератоз. Тест Данна позволил выявить достоверную разницу ($p < 0,05$) только по 3 факторам риска развития рака кожи.

Выводы. При формировании групп высокого риска развития рака кожи желательно учитывать мужской пол и возраст старше 70 лет, I-II фототип кожи, избыточное солнечное облучение, длительное применение фотосенсибилизирующих лекарственных средств, семейный отягощенный анамнез.

Ключевые слова: факторы риска, плоскоклеточный рак кожи, интраэпидермальная карцинома кожи, актинический кератоз.

**Risk factors for skin cancer development
in patients precancerous skin***O.O. Oshyvalova*

State Scientific Institution “Scientific and Practical Centre
of Preventive and Clinical Medicine”
of the State Administration, Kyiv, Ukraine
Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The aim of the research involves studying risk factors for skin cancer development in patients precancerous skin.

Materials and methods. A medical and sociological survey of patients who were under the dynamic supervision of the State Scientific Institution “Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine” of the State Administration during 2014–2017. Statistical processing of the obtained data was performed using STATISTICA 7.0 programme.

Results. The study groups consisted of 32 (28.4%) patients with squamous cell carcinoma, 40 (31%) patients with intraepidermal carcinoma of the skin, and 57 (44.2%) patients with actinic keratosis. The Dann test allowed to reveal a significant difference ($p < 0.05$) of only 3 risk factors for the development of skin cancer.

Conclusions. When forming the risk groups of skin cancer, it is desirable to take into account the male gender and the age above 70 years, the I-II phototype of the skin, excessive solar radiation, the long-term use of photosensitization drugs and family history of aggravated.

Key words: risk factors, cutaneous squamous cell carcinoma, squamous cell carcinoma in situ, actinic keratosis.

Відомості про автора

Ошивалова О.О. – к.мед.н., доцент кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, старший науковий співробітник наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами; 04012, вул. Верхня, 5, м. Київ, Україна.