

Магомедова А. А., Евлоева Л. А.

Факторы риска развития меланомы кожи в условиях приравненных к Крайнему Северу

Сургутский государственный университет, г. Сургут

Magomedova A. A., Evloeva L. A.

Risk factors for the development of skin melanoma in conditions equated to the Far North

Резюме

Меланома считается одной из наиболее агрессивных опухолей, которая отличается ранним течением и множественным метастазированием. Это одна из злокачественных форм рака кожи, причиной которой обычно является слишком высокое ультрафиолетовое излучение. УФ-излучение, приводит к гибели защитных резервов кожи, что может стать причиной подавления иммунитета и противоопухолевой защиты.

Целью статьи является изучение литературных данных, касаемые причин и факторов риска возникновения меланомы кожи. По данным Министерства здравоохранения, в 2019 году меланома была выявлена более чем у 11 тыс. человек в России. По данным НМИЦ имени Блохина, меланома в России обнаруживается в семи случаях на каждые 100 тыс. человек, и этот показатель имеет тенденцию к увеличению. Заболеваемость меланомой в России по состоянию на начало 2020 года находится на показателе от пяти до семи человек на 100 тыс. населения. В ряде стран Западного мира этот показатель в два-три раза больше. На территории Ханты-Мансийского автономного округа-Югры в 2017 году было зарегистрировано 63 новых случая меланомы, подтвержденных в 100%. Из них имели I стадию заболевания 41,3%, II – 28,6%, III – 12,7%, IV – 17,5%. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 8,0%. Индекс накопления контингента по данному заболеванию составил в 2017 г. ХМАО-Югры 6,2, что незначительно выше, чем по Уральскому Федеральному округу (5,7%) и ниже, чем по России (8,9%).

Выводы: сократить смертность от меланомы поможет разработка новых современных методов раннего выявления и средств противоопухолевого воздействия

Ключевые слова: меланома кожи, УФ-излучение, геном клетки, невус, эпифлюоресцентная микроскопия, дерматоскопия

Для цитирования: Магомедова А. А., Евлоева Л. А., Факторы риска развития меланомы кожи в условиях приравненных к Крайнему Северу, Уральский медицинский журнал, №12 (195) 2020, с. 116 - 120, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.26

Summary

Melanoma is considered one of the most aggressive tumors, which is characterized by an early course and multiple metastasis. This is one of the malignant forms of skin cancer, the cause of which is usually too high UV radiation. UV radiation leads to the death of the skin's protective reserves, which can cause suppression of the immune system and antitumor protection.

The purpose of the article is to study the literature on the causes and risk factors of skin melanoma. All patients underwent epiluminescent microscopy using a HEINE DELTA 20 Dermatoscope (manufactured in Germany). 29 patients (56.9%) had confirmed skin melanoma.

According to the Ministry of health, in 2019, more than 11 thousand people in Russia had melanoma. According to the Blokhin NMHC, melanoma in Russia is detected in seven cases for every 100 thousand people, and this indicator tends to increase. The incidence of melanoma in Russia in the beginning of 2020 is at the rate of five to seven people per 100 thousand of population. In a number of countries in the Western world, this figure is two or three times higher. In 2017, 63 new cases of melanoma were registered on the territory of the Khanty-Mansi Autonomous District Ugra, 100% confirmed. Of these, 41.3% had stage I, 28.6% had stage II, 12.7% had stage III, and 17.5% had stage IV. The mortality rate in the first year after diagnosis was 8.0%. The population accumulation index for this disease was 6.2 in 2017, which is slightly higher than in the Ural Federal district (5.7%) and lower than in Russia (8.9%).

Conclusions: the development of new modern methods of early detection and anti-cancer treatment will help to reduce mortality

from melanoma

Key words: skin melanoma, UV radiation, cell genome, nevus, epiluminescent microscopy, dermatoscopy

For citation: Magomedova A. A., Evloeva L. A., Risk factors for the development of skin melanoma in conditions equated to the Far North, Ural Medical Journal, No. 12 (195) 2020, p. 116 - 120, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.26

Введение

Меланома - злокачественное меланоцитарное новообразование кожи, метастазирует лимфогенно и гематогенно. В 2007 году было зарегистрировано 7732 больных меланомой кожи, в 2017 году зарегистрировано достоверное увеличение заболеваемости среди мужчин на 66,37%, среди женщин - на 71,18%. Меланома возникает при злокачественном превращении меланоцитов - меланин-продуцирующих клеток кожи, глаз, слизистых оболочек и оболочек головного мозга, которые отвечают за пигментацию и фотозащиту. Меланоциты происходят из клеток-предшественников нервного гребня и их развитие регулируется рецептором тирозинкиназы c-KIT и микрофалмия-ассоциированным транскрипционным фактором [1].

Известно много факторов риска развития МК, как генетических, так и экологических. Основываясь на многих публикациях, сначала рассмотрим генетические факторы. Многие наследственные факторы влияют на развитие МК, одним из наиболее важных является пигментация кожи. Существует 6 типов кожи с точки зрения пигментации и чувствительности к ультрафиолету, тип 1 всегда краснеет и никогда не загорает, а тип 4 никогда не краснеет и легко загорает. Черная кожа негроидов относится к 6 типу. Этот параметр также отражает количество меланина в коже. Меланин обладает защитным эффектом в том смысле, что он поглощает ультрафиолетовое излучение (УФ), защищая ДНК от повреждений и, таким образом, от всех видов рака кожи.

Гранулы меланина, меланосомы, также способны рассеивать УФ-излучение. Кожа типа 1 и 2 будет иметь больший риск развития МК, чем типы 3 и 4. При анализе эпидемиологии МК у чернокожих представителей негроидной расы и европеоидов, живущих на одной широте, выявлено, что уровень заболеваемости МК в европеоидной популяции в 10-20 раз выше [2]. Это также отражается в том факте, что МК чаще встречается у скандинавов (к этой группе можно отнести карелов и мордву) со светлой кожей по сравнению со средиземноморскими популяциями.

Врожденные невусы встречаются примерно у 1% новорожденных. Существуют расхождения в исследованиях по оценке риска развития меланомы при малых и средних врожденных невусах.

Ни одно исследование не смогло задокументировать повышенный риск, поэтому большинство исследователей предполагают, что риск в этих случаях очень низок. Но он значительно повышается при наличии врожденных гигантских невусов (> 20 см). Эти невусы имеют повышенный риск злокачественных изменений. Пожизненный риск оценивается в 9% [1].

Большие врожденные невусы с дорсальной осевой локализацией должны быть исследованы с помощью КТ / МРТ для исключения лептоменингеального поражения, которое может привести к неврологическому повреждению. Все врожденные невусы должны быть подвергнуты биопсии, если есть какие-либо клинические подозрения на злокачественные изменения [3].

Диспластические невусы (атипичные родинки) имеют повышенный риск злокачественных изменений и, следовательно, развития МК. Тем не менее, риск значительно увеличивается, если дисплазия невуса часты в семье.

Предполагается, что 5-10% всех случаев МК являются наследственными [3]. Лица с большим числом атипичных родинок без наследственного паттерна часто называют синдромом атипичной родинки (AMS) (100 или более невусов, один или несколько невусов диаметром более 8 мм и одна или несколько атипичных родинок). Индивидуум с теми же характеристиками, что и AMS, с добавлением семейного паттерна наследования (одна или более 1 или 2 степени по отношению к МК) определяется как имеющий семейный атипичный синдром множественных родинок (FAMMM) [3,4]. Эти люди имеют чрезвычайно высокий риск развития МК.

Приблизительно половина всех наследственных случаев развития меланомы имеет связь с хромосомой 9p21. В 1994 году было обнаружено, что у людей в семьях которых были мутации в CDKN2A, гене, кодирующем белки-супрессоры опухоли [3]. Эти мутации имеют высокую пенетрантность и у 30% носителей развивается МК в возрасте 50 лет, а в 70% - в возрасте 80 лет.

В какой степени изолированные диспластические невусы могут быть расценены как предраковые состояния или это индикационные поражения для типа кожи, более склонного к развитию диспластических невусов и МК, в настоящее время неясно [5].

Убедительными доказательствами участия генетических факторов в сочетании с повреждением ДНК, вызванным ультрафиолетом, является то, что частота МК высока среди пациентов с пигментной ксеродермией и атаксией-телеангиоэктазией (унаследованные недостатки в восстановлении ДНК).

Другими генетическими факторами, которые задокументированы как увеличивающие риск развития МК, являются рыжий цвет волос, синий цвет глаз и веснушки.

Теперь рассмотрим факторы риска развития МК из окружающей среды. Ультрафиолетовое излучение подразделяется на 3 диапазона длин волн: UVA-лучи (320-400 нм) вызывают старение клеток и могут повредить их ДНК. Они связаны с долговременным повреждением кожи, таким как морщины и солнечная экзема, но также

считается, что они играют роль в некоторых раковых заболеваниях кожи, особенно при МК.

UVA может давать солнечные ожоги, но для этого нужна экспозиция, в пересчете на фотоны, в 1000 раз выше, чем для UVB-излучения. В солнечной радиации на земной поверхности интенсивности UVA в 40-1000 раз выше, чем UVB, точное число зависит от времени и места. По сравнению с UVB, только небольшое количество UVA распространяется и поглощается атмосферой. Примерно 50% UVA приходит через одно или несколько событий рассеяния даже в безоблачной атмосфере.

Лучи UVB (280-320 нм.) могут вызвать прямое повреждение ДНК, и это лучи, которые в первую очередь вызывают солнечные ожоги.

Считается, что они также вызывают большинство видов рака кожи. УФ-лучи не могут проникать в нашу атмосферу и поэтому не присутствуют в солнечном свете на поверхности земли. В то время как UVA и UVB-излучение составляют лишь очень небольшую часть солнечного спектра (примерно 6%), они являются основной причиной разрушительного воздействия солнца на кожу. Ультрафиолетовое излучение повреждает ДНК клеток кожи, прямое ультрафиолетовое излучение, не прямое ультрафиолетовое излучение способствуют образованию в коже радикалов и активных форм кислорода.

Рак кожи развивается, когда это повреждение влияет на ДНК генов, которые контролируют рост клеток кожи. Как UVA, так и UVB лучи повреждают кожу и вызывают МК. UVB-лучи, из-за их прямого поглощения в ДНК, являются более значимой причиной развития, по крайней мере, некоторых видов рака кожи. Степень воздействия ультрафиолета, доза зависит от интенсивности излучения, продолжительности воздействия на кожу и от того, была ли кожа защищена одеждой и / или солнцезащитным кремом. Роль солнечного воздействия в развитии МК обсуждается годами.

Примеры включают [6] уровень заболеваемости МК увеличивается с уменьшением широты при сравнении людей с похожим типом кожи. Более светлый цвет кожи ассоциирован с более частым развитием МК, чем темный цвет кожи (меланин поглощает ультрафиолетовое излучение). Миграция в более солнечные страны увеличивает риск получения МК. Эпизоды солнечных ожогов в детском возрасте, по-видимому, увеличивают риск развития МК.

Также, существуют явления, которые противоречат вышеизложенным постулатам. Например: в зоне с риском развития МК наблюдается небольшой солнечный эластоз (солнечный эластоз связан с накопленным воздействием ультрафиолета). Эпидемиологические исследования «случай-контроль» дают противоречивые результаты. Фермеры и рыбаки традиционно имеют более высокое накопленное воздействие солнца, чем другие, но не имеют тревожно высоких частот МК. Тем не менее, большинство исследователей сходятся во мнении, что УФ является основным фактором риска для окружающей среды в генезе МК, особенно в виде периодического солнечного воздействия с высокой интенсивно-

стью, и что частые солнечные ожоги являются наиболее важной экологической причиной развития МК. Последнее наиболее актуально для жителей Крайнего Севера и территорий, приравненных к нему.

Гипотеза об участии периодического пребывания на солнце подтверждается тем фактом, что МК чаще обнаруживаются на туловище мужчин и ногах женщин. МК в области груди почти не обнаруживалась до 1970-х годов, когда загорать топless не было принято. Кроме того, относительный риск развития МК для офисных работников выше, чем для фермеров и рыбаков [6]. Кажется, что прерывистое пребывание на солнце более важно для риска, чем общее воздействие на протяжении всей жизни [7].

Спорная проблема последних двух лет заключалась в том, являются ли солярии причиной учащения развития МК или нет. После многих исследований «случай-контроль» и эпидемиологического анализа все еще нет убедительных доказательств этого. Несколько исследований даже показывают защитный эффект от МК при использовании солярия.

Несмотря на то, что многие исследования указывают на связь между облучением искусственным УФ и МК [8]. Несоответствующие результаты, вероятно, отражают методологические трудности, связанные с этим типом исследований.

Современные солярии излучают свет с длинами волн в области UVB и UVA. Даже аппараты, классифицированные как «UVA солярий», излучают небольшое количество UVB (часть света, которая, как считается, ответственна за возникновение МК). За последние два десятилетия использование солярия значительно выросло. Искусственный загар в основном используется в косметических или рекреационных целях, особенно молодым населением.

Как солнечная экспозиция, так и искусственный загар повышают уровень витамина D в крови.

Недавние исследования показали, что витамин D может иметь даже большую пользу для здоровья, чем предполагалось ранее, и поэтому умеренное использование солярия может иметь положительный эффект в течение зимы [9]. В пользу этого предположения говорит тот факт, что некоторые раковые, прогноз для МК в регионах, приравненных к Крайнему Северу, диагностированной в конце лета, лучше, чем для диагностированных в течение зимы. UVB способствует выработке витамина D и, следовательно, уровень витаминов выше в течение лета.

Ряд исследований выявил связь между химическими веществами, такими как поливинилхлорид, мышьяк, полициклические углеводороды и асбест, и повышенным риском развития МК [10]. (34) Было показано, что у детей и подростков, получавших цитотоксические препараты, риск развития МК повышен на 6-8% [11].

Цель исследования: изучение литературных данных, касаемые причин и факторов риска возникновения меланомы кожи в условиях, приравненных к Крайнему Северу.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Критерии соответствия

Исследование проводилось на всех пациентах, обратившихся в онкологическое поликлиническое отделение Сургутской окружной клинической больницы с подозрением на меланому кожи. После проведения методов эпилюминесцентной микроскопии и патогистологического исследования, те пациенты, у которых меланома кожи не подтверждалась, выбывали из группы исследования.

Условия проведения

Сургутская окружная клиническая больница

Продолжительность исследования

Исследования продолжались с 2015 по 2017 на территории Сургутского района.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам была проведена эпилюминесцентной микроскопии с помощью дерматоскопа HEINE DELTA 20 (производство Германия).

Исходы исследования

Основной исход исследования:

Меланома кожи была подтверждена у 29 из 51 пациентов (56,9%), средний возраст которых составил $54,1 \pm 1,45$ лет. Из них данный вид рака был выявлен у 19 (65,5%) женщин и 10 (34,5%) мужчин.

Дополнительные исходы исследования:

Анализ в подгруппах

Методы регистрации исходов

Все данные по больным онкологией заносятся в национальный канцер-реестр.

Этическая экспертиза

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки:

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10.0, с использованием непараметрических методов анализа с помощью U критерий Манна-Уитни.

Методы статистического анализа данных:

Результаты и обсуждение

Объекты (участники) исследования

По мировой статистике среди всех заболеваний кожи меланома составляет менее 5%. Агрессивность протекания меланомы кожи выражается в средней 5-летней выживаемости, которая составляет менее 20%. Основной причиной смертей больных с патологией кожи является меланома. По данным ВОЗ на начало 2020 года, во всем мире ежегодно диагностируется около 132 000 новых случаев меланомы. Заболеваемость меланомой в России по состоянию на начало 2020 года находится на показателе от пяти до семи человек на 100 тыс. населения. В ряде стран Западного мира этот показатель в два-три раза больше [12].

Основные результаты исследования

На территории Ханты-Мансийского автономного округа-Югры в 2017 году было зарегистрировано 63 новых случая меланомы, подтвержденных в 100%. Из

них имели I стадию заболевания 41,3%, II – 28,6%, III – 12,7%, IV – 17,5%. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 8,0%. Индекс накопления контингента по данному заболеванию составил в 2017 г. ХМАО-Югры 6,2, что незначительно выше, чем по Уральскому Федеральному округу (5,7%) и ниже, чем по России (8,9%) [13].

Меланома кожи чаще всего встречается на спине у мужчин и предпочтительно на голени у женщин. Особенно часто страдают люди среднего возраста от 45 до 60 лет. Несмотря на отсутствие симптомов и относительно небольшой размер, меланома может рано развить дочерние опухоли (метастазы) в лимфатических узлах и других органах. Раннее удаление опухоли имеет решающее значение для прогноза.

Дополнительные результаты исследования

Нежелательные явления

Обсуждение

Низкие показатели заболеваемости МК в условиях приравненных к Крайнему Северу обусловлено недостаточным качеством диагностики и недостаточной информированностью населения о симптомах данного заболевания.

Обсуждение основного результата исследования

Каждый шестой в мире погибает из-за рака, что делает его второй по количеству причиной смерти, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям. Во всем мире от рака умирает больше, чем от СПИД, туберкулеза и малярии в сумме. По оценкам литературных данных, в 2019 году от различных форм рака умерло 9,6 миллиона человек. По данным международного агентства по исследованию рака в последнее время было зарегистрировано около 14 млн новых случаев злокачественных новообразований.

За 2018 год в России от онкологии погибло более 271 тыс. человек, то есть в среднем погибало более 740 человек в день. К концу 2019 г. число онкологических больных, состоящих на учете в специализированных учреждениях России, составило около 3,7 млн. Из общего числа онкобольных, преобладали больные с раком молочной железы, кожи, шейки и тела матки; незначительной была доля больных с раком гортани, пищевода, печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря, костей и мягких тканей. По данным Министерства здравоохранения, в 2019 году меланома была выявлена более чем у 11 тыс. человек в России.

Ограничения исследования

Заключение

Относительная редкость выявления меланомных заболеваний кожи в данном регионе значительно затрудняет своевременную постановку диагноза и откладывает применение адекватной терапии. При этом, изменение образа жизни, климатических условий значительно влияют на риск развития МК у лиц со светлой кожей, которые составляют основу популяции данного региона. К группе риска можно отнести категорию людей, которые пребывают на солнце (активный образ жизни,

отдых в жарких странах) без использования средств защиты (косметика с УФ фильтрами), без учета времени проведенного под прямыми солнечными лучами, лиц с генетической склонностью к развитию новообразований кожи, большим количеством родинок и т.д. Также, вследствие этнического разнообразия населения Крайнего Севера и территорий, приравненных к нему, диагностика МК затрудняется популяционными различиями и особенностями кожного покрова на местах (склонность к образованию пигментных пятен, родинок, реакция кожи на ультрафиолет, распространённость моды на загар, особенности ухода за кожей, и т.д.).

Результатом невнимания к изменениям и новообразованиям на коже является позднее обращение с запущенной МК к специалистам, что значительно влияет на исход лечения больных.

Вышеизложенное указывает на то, что ранняя

диагностика и своевременное лечение МК в условиях, приравненных к Крайнему Северу, являются важными условиями эффективной терапии и влияют на продолжительность жизни таких больных. ■

Магомедова Алена Азетовна – аспирант кафедры многопрофильной клинической медицины Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», врач-онколог, БУ «Сургутская ОКБ»; **Евлоева Лидия Азраиловна** – аспирант кафедры многопрофильной клинической медицины Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», врач-эндокринолог, ЧУЗ "КБ"РЖД-Медицина"г. Сургут". Автор, ответственный за переписку: Магомедова Алена Азетовна, 628412, Россия, ХМАО, г. Сургут, пр. Ленина 1, тел. +79224170308; E-mail: alenushka577@mail.ru.

Литература:

1. Черненко П. А., Петерсон С. Б., Любченко Л.Н. Наследственная меланома кожи: Клинико-молекулярная диагностика // Российский биотерапевтический журнал. 2012. №3, 81-89.
2. Achkar, T., & Tarhini, A. A. (2017). The use of immunotherapy in the treatment of melanoma. *Journal of hematology & oncology*, 10(1), 88.
3. Adler, N. R., Kelly, J. W., Guitera, P., Menzies, S. W., Chamberlain, A. J., Fishburn, P., ... & Thompson, J. F. (2019). Methods of melanoma detection and of skin monitoring for individuals at high risk of melanoma: new Australian clinical practice. *Medical Journal of Australia*, 210(1), 41-47.
4. Aramin, H., Zaleski, M., Prieto, V. G., & Aung, P. P. (2019). Skin and superficial soft tissue neoplasms with multinucleated giant cells: Clinical, histologic, phenotypic, and molecular differentiating features. *Annals of Diagnostic Pathology*, 42, 18-32.
5. Amico, S., Jacquemin, C., Boniface, K., Jullié, M. L., Taieb, A., & Seneschal, J. (2019). An unusual presentation of Sutton's phenomenon presenting as halo cherry angioma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(12), pp.464-465.
6. Arrangoiz, R., Dorantes, J., Cordera, F., Juarez, M. M., Raquentin, E. M., & de León, E. L. (2016). Melanoma review: Epidemiology, risk factors, diagnosis and staging. *Journal of Cancer Treatment and Research*, 4(1), 1-15.
7. Ascierto, P. A., Accorona, R., Botti, G., Farina, D., Fossati, P., Gatta, G., ... & Ravanelli, M. (2017). Mucosal melanoma of the head and neck. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 112, 136-152.
8. Asgari, M. M., Shen, L., Sokil, M. M., Yeh, I., & Jorgenson, E. (2017). Prognostic factors and survival in acral lentiginous melanoma. *British Journal of Dermatology*, 177(2), 428-435.
9. Assaf, C., Amani, A. U., Yıldız, E., & Hwang, S. T. (2018). Tumors in Pigmented Skin. In *Pigmented Ethnic Skin and Imported Dermatoses* (pp. 399-413). Springer, Cham.
10. Babino, G., Moscarella, E., Fulgione, E., De Col, E., Piccolo, V., & Argenziano, G. (2018). Spitz/Reed Nevus. In *Atlas of Pediatric Dermatoscopy* (pp. 9-14). Springer, Cham.
11. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М.: Издательская группа РОИЦ, 2014. – 226 с.
12. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. О.В. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018 г. - 236 с.
13. Муртузалиева А.А., Парсаданян А.М. Меланома кожи: частота встречаемости на примере г. Сургута и Сургутского района // Уральский медицинский журнал. 2020. №2, 143-145.