

Первично-множественные опухоли у больных после радикально излеченной меланомы кожи

М.И. Курдина^{1,2}, М.А. Королева^{1,2}

¹ ФГБУ ЦКБп УД Президента РФ

² ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова

Ключевые слова: меланома кожи, длительное наблюдение, первично-множественные злокачественные новообразования

Проанализированы результаты длительного (свыше 30 лет) наблюдения 507 больных после радикально излеченной меланомы кожи (МК). У 70 (14%) из них впоследствии выявлены другие злокачественные новообразования. Соматическая онкопатология чаще всего встречалась у пациентов в возрасте 70–79 лет (29%), опухоли кожи — в возрасте 50–59 лет (15%). Преимущественная локализация повторных злокачественных новообразований у больных, излеченных от МК, — кожа, а именно — базально-клеточный рак (33%). У 37 (52%) больных неоплазии были обнаружены через 6 и более лет после завершения лечения по поводу меланомы кожи, что свидетельствует о необходимости длительного, возможно, пожизненного диспансерного наблюдения больных МК.

Неослабевающий интерес клиницистов к изучению меланомы кожи (МК) связан как с ростом заболеваемости МК [1, 2, 11–14], так и с уникальными биологическими особенностями опухоли (высокий злокачественный потенциал, рефрактерность к лучевой и химиотерапии, способность вызывать противоопухолевый иммунный ответ) [3]. Ранняя диагностика значительно улучшила выживаемость больных МК [6, 15], благодаря чему появилась возможность длительного наблюдения таких пациентов, в том числе с целью раннего выявления у них опухолей других локализаций [7, 8].

Целью нашей работы является анализ структуры злокачественных новообразований у постоянно наблюдаемой группы больных после радикально излеченной МК.

Материалы и методы

С 1978 по 2011 год в ГМУ УД Президента РФ МК диагностирована у 507 пациентов — 243 мужчин и 264 женщин. Средний возраст больных составил 59,1 года (мужчины — 63,6, женщины — 56,0 года). МК выявлена у 45 (58,6%) пациентов на I стадии, у 13 (21,5%) — на II и у 5 (8,5%) — на III. У 7 (11,4%) человек стадия МК не установлена, потому что хирургическое лечение проводилось вне ГМУ УДП РФ и пациенту не предоставлялась информация о собственном заболевании.

Адрес для корреспонденции

Королева М.А.

E-mail: paloma-84@mail.ru

Распределение больных ПМЗО в зависимости от стадии МК представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных ПМЗО по стадиям МК (n=70)

Стадия МК	Количество больных	
	Абс.	%
Не установлена	7	11,4
I	45	58,6
II	13	21,5
III	5	8,5
IV	0	0
Итого	70	100

У всех пациентов диагноз верифицирован цитологически и/или гистологически, после чего проведено радикальное лечение. У всех больных, за исключением одного, МК была удалена хирургически. Затем 18 (25,7%) человек получали химиотерапевтическое лечение, 1 (1,4%) — иммунотерапию. Один мужчина 87 лет (1,4%) лечения не получал в связи с сопутствующими инкурабельными заболеваниями.

В дальнейшем все пациенты проходили ежегодное диспансерное обследование: клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, анализ крови на онкомаркеры; рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ЭГДС, колоно- или сигмоскопия, скintiграфия костей скелета. При необходимости больных консультировали врачи смежных специальностей.

Информация о больных была занесена в базу данных канцер-регистра ГМУ. После предварительной обработки данные были импортированы в программный комплекс Statistica 6.0, с помощью которого были получены приведенные ниже результаты. Для определения связи между признаками использовался критерий согласия Пирсона (χ^2).

Результаты

У 70 (14%) из 507 больных, излеченных от МК, диагностированы 94 опухоли, хронологически возникшие синхронно (13 опухолей) или метакронно (81 опухоль). Среди этих пациентов было 38 мужчин

и 32 женщины, средний возраст которых составил 75,6 года (мужчины – 81,3 года, женщины – 68,8 года). Наибольшее число заболевших мужчин и женщин находились на восьмом десятилетии жизни (рис. 1). У пациентов с радикально излеченной МК реже всего опухоли обнаружены в возрасте 40–49 лет – 2 (2,1%), чаще – в 70–79 лет – 27 (28,6%) (табл. 2).

У половины больных (37 (52%)) новообразования были выявлены через 6 и более лет после излечения МК.

У 60 (86%) больных выявлена одна опухоль, у 6 (9%) – две, у 3 (4%) – три, у одного (1%) – одиннадцать.

Таблица 2. Локализация ПМЗО в зависимости от возраста больного (n=94)

Локализация	Возрастные группы											
	40—49 лет		50—59 лет		60—69 лет		70—79 лет		80—89 лет		90 и > лет	
	Количество опухолей											
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Базальноклеточный рак	—	—	14	14,8	2	2,1	9	9,5	4	4,2	2	2,1
Рак молочной железы	—	—	1	1,0	1	1,0	3	3,1	2	2,1	1	1,0
Рак предстательной железы	—	—	—	—	3	3,1	4	4,2	2	2,1	3	3,1
Рак желудка	—	—	—	—	1	1,0			2	2,1	—	—
Рак легких	—	—	—	—	1	1,0	2	2,1	2	2,1	—	—
Рак почек	—	—	—	—	2	2,1	1	1,0	1	1,0	1	1,0
Меланома кожи	—	—	1	1,0	3	3,1	—	—	2	2,1	—	—
Рак эндометрия	—	—	—	—	—	—	2	2,1	—	—	—	—
Рак кардии	—	—	1	1,0	—	—	1	1,0	—	—	—	—
Рак сигмовидной кишки	—	—	—	—	—	—	1	1,0	1	1,0	—	—
Рак поперечно-ободочной кишки	—	—	1	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—
Рак яичников	—	—	1	1,0	1	1,0	2	2,1	—	—	—	—
Рак тонкого кишечника	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2,1
Рак печени	—	—	—	—	1	1,0	—	—	—	—	—	—
Рак головного мозга	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1,0
Острый моноцитарный лейкоз	—	—	—	—	1	1,0	—	—	—	—	1	1,0
Острый миелобластный лейкоз	—	—	—	—	1	1,0	—	—	—	—	—	—
Хронический лейкоз	1	1,0	—	—	—	—	1	1,0	—	—	—	—
Лимфома	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1,0	—	—
Множественная миелома	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1,0	—	—
Рак мочевого пузыря	1	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Рак слепой кишки	—	—	—	—	—	—	1	1,0	—	—	—	—
Рак привратника	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1,0
Итого	2	2,1	19	20,1	17	18,1	27	28,6	17	18,1	12	12,7

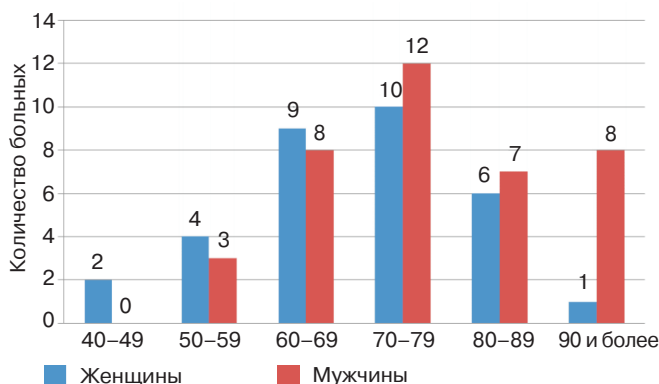


Рис. 1. Распределение больных ПМЗО по полу и возрасту

Наиболее часто в качестве второго новообразования развивался базальноклеточный рак (БКР) – 31 опухоль (32,8%), причем на возрастную группу 50–59 лет пришлось максимальное число БКР – 14 (14,8%). Преимущественная локализация МК у мужчин (18 (47%)) – туловище, у женщин (16 (50%)) – конечности (рис. 2), однако при любом расположении МК (голова и шея, туловище, конечности) максимально часто возникал БКР (рис. 3). Вторая первичная меланома встречалась у 6 (6,4%) пациентов.

Среди соматической онкопатологии у больных с МК в анамнезе наиболее часто выявляли

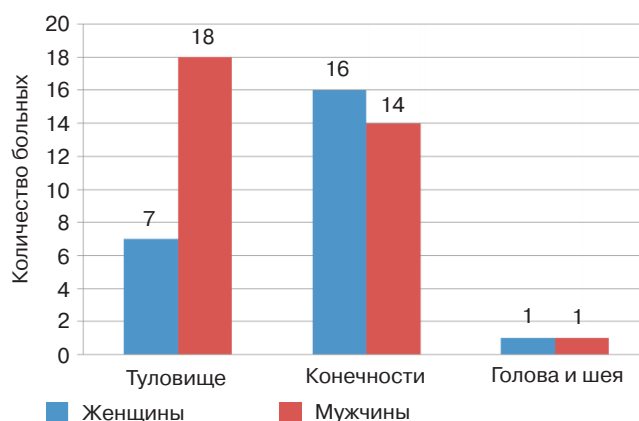


Рис. 2. Распределение больных ПМЗО с излеченной МК в зависимости от локализации МК

злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта – 13 (13,7%) опухолей, причем 5 (5,3%) из них приходилось на долю рака желудка. Новообразования предстательной железы встречались у 12 (32%) мужчин – 12 (13%) неоплазий, рак молочной железы у 8 (25%) женщин – 8 (8,5%). Чаще всего соматические новообразования выявлены у мужчин в возрасте 70–79 лет – 21 неоплазия (20%) (табл. 3.)

Развитие злокачественных неоплазий у больных с МК в анамнезе, по нашим данным, не

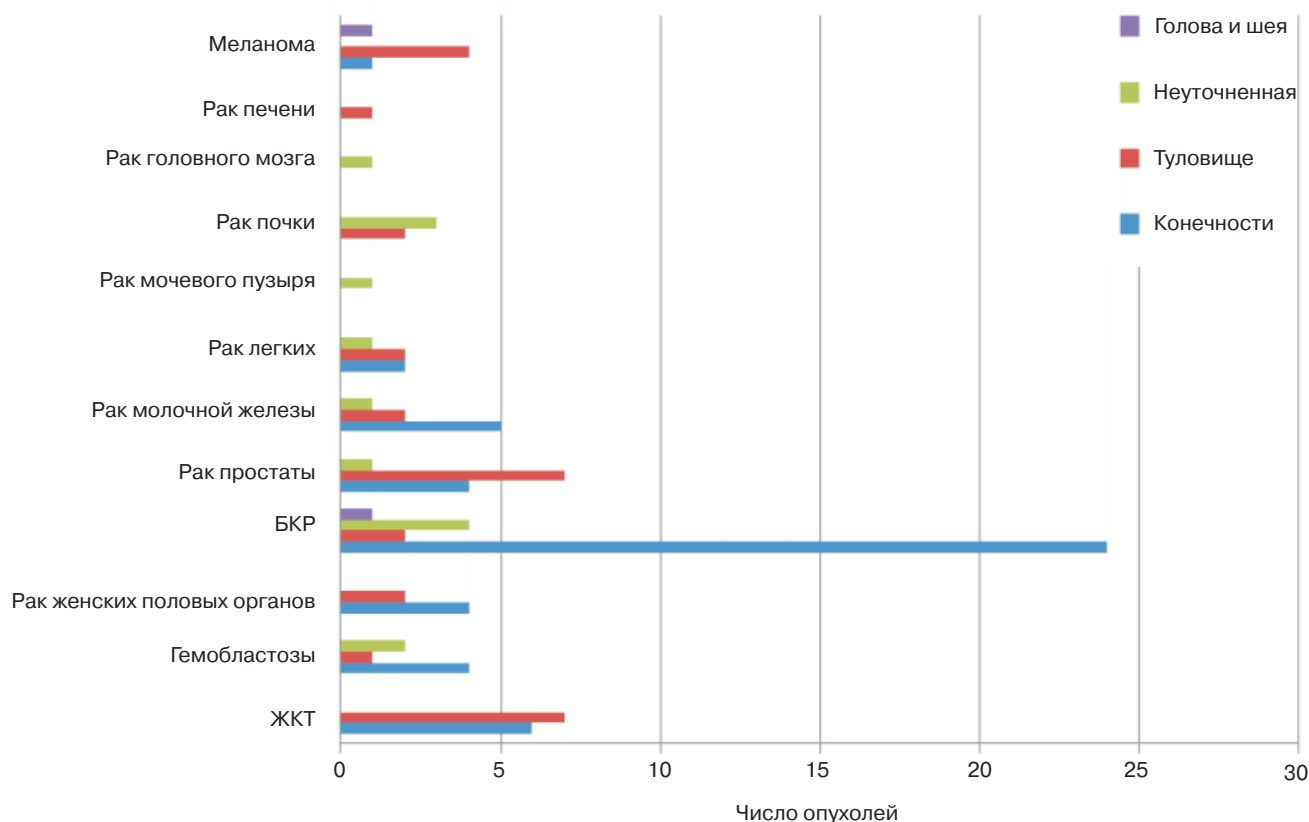


Рис. 3. Локализация ПМЗО в зависимости от локализации МК

Таблица 3. Первично-множественные злокачественные новообразования у больных с радикально излеченной МК

Локализация	Число опухолей											
	всего						мужчины			женщины		
	абс.		%				абс.		%		абс.	
БКР	31		32,8				24		25,4		7	7,4
Рак молочной железы	8		8,5				—		—		8	8,5
Рак предстательной железы	12		12,7				12		12,7		—	—
Рак желудочно-кишечного тракта	13		13,8				9		9,5		4	4,2
Рак женских половых органов	6	6,4		—			—		6		6,4	
Рак легких	5	5,3		3			3,2		2		2,1	
Рак почки	4	4,2		3			3,2		1		1,1	
МК	6	6,4		5			5,3		1		1,1	
Гемобласты	6	6,4		5			5,3		1		1,1	
Рак печени	1	1,1		—			—		1		1,1	
Рак мочевого пузыря	1	1,1		1			1,1		—		—	
Рак головного мозга	1	1,1		1			1,1		—		—	
Итого	94	100			63		66,8		31		33,2	

зависит от стадии МК ($\chi^2=2,182$; $p \geq 0,9$; $n=9$) и метода лечения ($\chi^2=6,2$; $p \geq 0,8$; $n=9$), но связано с локализацией первичной меланомы ($\chi^2=18,08$; $p \geq 0,05$; $n=9$). Например, максимальное количество опухолей молочной железы выявлено у лиц с первичной МК на конечностях. Это может быть связано с тем, что все заболевшие раком молочной железы — женщины и преимущественная локализация МК на конечностях — у женщин (рис. 1). Злокачественные новообразования предстательной железы наиболее часто диагностировали у пациентов (мужчин) с локализацией первичной МК на туловище.

В группе больных МК, радикально излеченной на I стадии, удельный вес БКР составил 22,3% (21 опухоль), рака предстательной железы — 7,4% (7 опухолей), рака молочной железы — 5,3% (5 опухолей); на II стадии — БКР — 5,3% (5 опухолей), рака молочной железы — 1,1% (1 опухоль), рака предстательной железы — 2,1% (2 опухоли); на III стадии — БКР — 2,1% (2 опухоли), рака молочной железы — 1,1% (1 опухоль) и рака предстательной железы — 1,1% (1 опухоль) (соответственно).

Обсуждение

Меланома кожи — одна из наиболее агрессивных опухолей, заболеваемость и смертность от которой остаются стабильно высокими на протяжении последних десятилетий в разных странах мира. Наиболее высокая заболеваемость отмечается у лиц европеоидной расы со светлым типом кожи, проживающих в южных штатах США, Австралии и Новой Зеландии, — 15–40 случаев на 100 000 населения [1]. В России аналогичный показатель

составляет 5,4 случая на 100 000 населения, в Москве — 1,9 на 100 000 населения [13].

Смертность от МК максимальна среди белого населения Австралии и Новой Зеландии — 5 на 100 000 населения у обоих полов. В России аналогичный показатель составляет 1,8 у мужчин и 1,4 у женщин на 100 000 населения, в Москве 1,3 и 1,7 на 100 000 населения у мужчин и женщин соответственно.

Однако в последнее время благодаря ранней диагностике показатели выживаемости больных МК значительно улучшились [1–3, 9–13]. Так, например, 5-летняя выживаемость больных меланомой в Австралии и Новой Зеландии составляет 85%, в США — 92%, в Европе — 70–75% [1, 2]. То есть появилась возможность длительного наблюдения за больными с меланомой кожи в анамнезе с целью выявления у них повторных опухолей.

Установлено, что у пациентов, излеченных от МК, чаще, чем в общей популяции, диагностируют второе онкологическое заболевание [7–9]. Однако до сих пор нет единого мнения о том, какие злокачественные новообразования наиболее часто сочетаются с МК, есть ли зависимость между развитием повторных опухолей и возрастом, полом и локализацией первичной неоплазии. Сведения о длительном мониторинге больных МК в литературе немногочисленны и противоречивы, что и послужило основанием для настоящего исследования.

Под нашим наблюдением находилась популяция населения около 100 000 человек в течение 32 лет. Среди них выявлено и отслежено 507 больных МК, у 70 из которых после радикального лечения МК диагностировали 94 опухоли, хронологически возникшие синхронно или метастатично.

В США в медицинском центре университета Индианы за 15 лет (1986–2001) обследовали 955 больных, ранее излеченных от МК. Опухоли внекожных локализаций были выявлены у 59 (6,2%) больных [8]. В наблюдаемой нами группе такие опухоли диагностированы у 14% пациентов. Больше по сравнению с американским исследованием количество выявленных новообразований, вероятно, может быть связано с тем, что наши пациенты находились на постоянном тщательном диспансерном наблюдении с участием многих смежных специалистов и регулярном лабораторном и инструментальном обследовании.

По мнению большинства зарубежных авторов, риск возникновения второй первичной опухоли максимален у пациентов моложе 60 лет [7, 9, 16, 17] — именно в этой возрастной группе максимальное количество вторых первичных опухолей кожи (27%). В нашем исследовании получены схожие с этими данными результаты: вторая первичная опухоль — БКР — обнаружена преимущественно у мужчин 50–59 лет (14–14,8% опухолей).

Работы, проведенные J. Wolff и соавторами (2000) в Германии и M. Schmidt-Wendtner в Англии (2001), позволили выявить, что помимо опухолей кожи у больных с МК в анамнезе повышен риск развития рака молочной железы (4,5%), рака предстательной железы (3,1%), опухолей желудочно-кишечного тракта (2%) и легких (0,8%) [11, 13]. В нашей работе среди соматической онкопатологии на первом месте по частоте встречаемости были опухоли желудочно-кишечного тракта (2,5%), несколько реже диагностированы злокачественные новообразования предстательной (2,4%) и молочной железы (1,6%) [16, 17].

Особое внимание, по-видимому, следует уделить осмотру дерматологом мужчин в возрасте 50–59 лет и обследованию ЖКТ и предстательной железы у мужчин старше 70 лет. У женщин, излеченных от МК, необходимо ежегодное обследование молочных желез, особенно в возрастной группе 70–79 лет.

Развитие злокачественных неоплазий у больных с МК в анамнезе, по нашим данным, не зависит от стадии МК ($\chi^2=2,182$; $p\geq 0,9$; $n=9$) и метода лечения ($\chi^2=6,2$; $p\geq 0,8$; $n=9$), но связано с локализацией первичной меланомы ($\chi^2=18,08$; $p\geq 0,05$; $n=9$).

Выводы

На основании полученных нами результатов можно сделать следующие выводы:

1) У 14% больных с радикально излеченной МК в дальнейшем выявлены другие опухоли.

2) В группе больных с МК в анамнезе чаще всего соматические опухоли выявлены у мужчин в возрасте 70–79 лет, кожные неоплазии — у мужчин 50–59 лет.

3) Преимущественная локализация повторных злокачественных новообразований у больных, излеченных от МК, — кожа (БКР) — 33%.

4) Рак предстательной железы диагностировали у каждого третьего мужчины, а рак молочной железы — у каждой четвертой женщины, излеченной от МК и имеющей первично-множественные злокачественные новообразования в анамнезе.

5) У 52% пациентов опухоли выявлены через 6 лет и более после излечения МК, что свидетельствует о необходимости длительного, возможно, пожизненного совместного наблюдения таких пациентов онкологом и дерматологом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Donatus U., Gery P. Guy The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ ethnicity. United States, 2000 to 2006. JAAD. 2011, v. 65, No. 1, p. 133–141.
2. Koh K. Howard, Geller C. Alan. The public health future of melanoma control. JAAD. 2011, v. 65, No. 1, p. 3–5.
3. Meg Watson, Cristopher J. Johnson Melanoma surveillance in the United States: Overview of methods. JAAD. 2011, v. 65, No. 1, p. 6–16.
4. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. М., РЛС, 2005, 350 с.
5. Lens M.B., Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. Br. J. Dermatol. 2004, v. 150, No. 15, p. 179–185.
6. Retsas S., Mohith A., Bell J., Alexander H. Melanoma and additional primary cancers. Melanoma Res. 2000, v. 10, p. 145–152.
7. Wassberg C., Thorn M., Yuen J., Ringborg U., Hakulien T. Second primary cancers in patients with cutaneous melanoma: a population-based study in Sweden. Br. J. Cancer. 1996, v. 73, p. 225–259.
8. Wu Y., Kim G.H., Wagner J.D., Hood A.F., Chuang T.Y. The association between malignant melanoma and noncutaneous malignancies. Int. J. Dermatol. 2006, v. 45, p. 529–534.
9. Crocetti E., Carli P. Risk of secondary primary cancers, others than melanoma, in an Italian population-based cohort of cutaneous malignant melanoma patients. Eur. J. Cancer Prev. 2004, v. 13, p. 33–37.
10. Schmidt-Wendtner M.N., Baumert J., Wendtner C.M., Plewig G., Volkenandt M. Risk of secondary primary malignancies in patients with cutaneous melanoma. Br. J. Dermatol. 2001, v. 145, p. 981–985.
11. Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф. Анализ выживаемости и погодичной летальности больных злокачественной меланомой кожи на популяционном уровне. Вопр. онкол. 2006, т. 5, № 5, с. 385–391.
12. Аксель Е.М., Горбачева И.А. Заболеваемость злокачественными опухолями и смертность от них в Москве и Санкт-Петербурге в 2008 г. Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010, т. 18, № 2, с. 118–135.
13. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010, т. 18, № 2, с. 52–89.

14. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010, т. 18, № 2, с. 87-117.
 15. Курдина М.И. Оценка эффективности диспансеризации как метода активного выявления меланомы кожи. Клин. мед. 1992, № 11, с. 68-70.
 16. Gutman M., Snaan A., Inbar M., Shafir R., Chaitchic S., Rozin R.R., Klausner J.M. Are malignant melanoma patients at higher risk for a second cancer? Cancer. 1991, v. 1, p. 660-665.
 17. Wolff J., Wollina U. Second malignancies in melanoma patients in Turingia. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2000, v. 14, p. 479-483.
- Статья поступила 21.06.2012 г., принята к печати 05.07.2012 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

SECOND PRIMARY CANCERS IN PATIENTS WITH CUTANEOUS MELANOMA IN ANAMNESIS

Kurdina M.I., Koroleva M.A.

Central Clinical Hospital of Administration of the President of the Russian Federation
Lomonosov MSU, Faculty of Fundamental Medicine, Russia

Key words: melanoma of skin, the constant clinical observation, secondary primary tumours

We have carried out the analysis of structure of recurrent malignant neoplasm by the constantly observed group of population after the radically cured MS.

Materials and methods. From the year 1978 till 2011 100.000 people were under the constant clinical observation. The MS was diagnosed by 507 patients (243 men and 264 women). By all patients the diagnose was verified cytologically and/or histologically. The radical surgical cure of MS was done to 304 (60%) patients on the I stage; 106 (21%) – on the II and 40 (8%) – on the III stage. By 56 (11%) people the stage was not established. In addition to the surgical cure 132 (26%) patients got chemotherapy and 7 (1,4%) – immunotherapy. Later on all these patients were under the constant clinical observation.

Results. Among 507 patients, who were treated for the MS, by 70 (14%) were other tumors subsequently exposed. This group includes 38(53%) men and 32(47%) women.

By 70 patients were exposed 94 tumors, that chronologically appeared synchronically – 81(86%) or metachronically – 13 (14%). By 60 (86%) patients one tumor was diagnosed, by 6 (8%) – two, by 3(4%) – three, by one (1%) – eleven tumors. The most often in a capacity of the second neoplasm was found basal cell carcinoma (BCC) – 31 (33%) tumors. Most frequently BCC was diagnosed by men at the age of 50–59 years – 14 (15%) tumors. Among the somatic oncopathology by the patients with MS in anamnesis the most often was found malignant neoplasm of the digestive tract – 13 (14%) tumors, 5 (5%) of them falling to the share of stomach cancer. More seldom was diagnosed the neoplasm of prostate gland – 12 (13%) neoplasias, breast cancer – 8 (8,5%). Most often somatic neoplasm was exposed by men at the age of 70–79 years.

By 37 (52%) patients the tumors were diagnosed after 6 or more years after the cured MS.

Conclusions. After the radical treating of MS the long, maybe lifelong observations of such patients with oncologist and dermatologist are needed. A particular attention, obviously, should be given to the dermatologists's examination of men at the age of 50–59 years and the inspection of digestive tract and prostate of men at the age of 70–79 years and the inspection of breast cancer of women at the age 70–79 years.