

ПОЛИНЕОПЛАЗИИ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

В.Н. Хмелевская, Г.Т. Кудрявцева

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, г. Обнинск

Ключевые слова: меланома кожи, первично множественные злокачественные опухоли (ПМЗО), полинеоплазии

Представлены данные о вторых опухолях (полинеоплазиях) у 53 из 767 (6,9%) больных первичной меланомой кожи. Наиболее частым сочетанием меланомы кожи было с базальноклеточным раком кожи — у 11 (20,7%) больных, первично-множественная меланома — у 8 (15,0%) больных, меланома кожи и рак молочной железы — у 6 больных, меланома кожи и злокачественное заболевание крови — у 5 (9,4%). Рак толстой кишки был выявлен у 4 (8,1%) больных; рак щитовидной железы, рак яичников и других органов в сочетании с меланомой кожи выявлены у единичных больных. Чаще вторые опухоли были метакронными — диагностированы в сроки от 5 мес до 15 лет после окончания лечения первичной меланомы кожи. Результаты лечения больных полинеоплазиями, изученные в сравнительном аспекте с больными первичной меланомой кожи без вторых опухолей, показали, что появление у больных меланомой кожи вторых солидных опухолей является фактором неблагоприятного прогноза.

Введение

В связи с существенным улучшением результатов лечения онкологических больных и увеличением продолжительности жизни излеченных больных в литературе все чаще появляются сообщения о возникновении у пациентов, излеченных от злокачественных новообразований, вторых злокачественных опухолей. Независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований рассматривается как **первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО)**, или полинеоплазии.

Интерес к проблеме ПМЗО постоянно растет из-за увеличения регистрируемых за последние годы количества онкологических больных с полинеоплазиями. Среднегодовой темп прироста заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями за 1989–1998 гг. [1, 2] составил 15,8%. В среднем у 1 из 110 больных со злокачественными новообразованиями развивается новая, независимая от ранее выявленной злокачественная опухоль. Учет первично-множественных опухолей в государственной отчетности России начался с 1991 г. [3]. По данным популяционного канцер-регистра [4] прирост ПМЗО за три года составил 25,5%.

На всех этапах изучения вторых опухолей по-разному распределялись роли наследственных и

внешнесредовых факторов. Эволюция взглядов на проблему возникновения первично-множественных злокачественных опухолей выдвинула доминирующим мнение о том, что несколько опухолей начинают свой рост одновременно, но одна из них, обладая более интенсивным темпом роста, проявляет себя клинически быстрее и, соответственно, диагностируется раньше. Следовательно, излеченные от онкопатологии пациенты, в том числе больные, перенесшие заболевание в детстве, находятся в зоне риска развития у них вторых опухолей. Вместе с тем общепризнанными факторами, влияющими на рост заболеваемости вторыми злокачественными опухолями, считаются: улучшение диагностики и улучшение результатов лечения первичных онкологических заболеваний и, как следствие, увеличение продолжительности жизни, изменение экологии, влияние наследственных факторов.

Различают вторые *синхронные* опухоли, выявленные одновременно с первой, и *метакронные* опухоли, выявленные после излечения первичного злокачественного заболевания. Соотношение синхронных и метакронных ПМЗО, по данным литературы, составляет 1:3, причем отмечаются худшие результаты лечения больных с синхронными опухолями по сравнению с метакронными.

В литературе накоплен достаточно большой клинический материал по диагностике и лечению ПМЗО. Так, Долгов И.Ю. [5] анализирует 606 больных ПМЗО, Привалов А.В. и Важенин А.В. [6] — 399 больных. В большинстве случаев описывают возникновение вторых опухолей у больных раком

Адрес для корреспонденции

Хмелевская Валентина Николаевна
E-mail: grekova@mrrc.obninsk.ru

молочной железы [7], раком органов пищеварительной системы [8, 9] и другими солидными опухолями. Описаны единичные случаи сочетания злокачественных новообразований с пигментными опухолями кожи. Так, Попова Т.Н. [10, 11] приводит 4 случая меланомы кожи в качестве второй опухоли из 526 больных первично-множественными злокачественными опухолями различной локализации. При анализе 10-летних результатов лечения 3416 больных раком молочной железы в институте им. П.А. Герцена первично-множественный рак выявлен у 283 (8,3%), при этом только у 2 (3,1%) больных второй опухолью была меланома кожи [1].

Данные о полинеоплазиях у больных меланомой кожи приводятся лишь в сбалансированных отчетах онкодиспансеров (ОД). По данным ОД г. Челябинска, при анализе частоты полинеоплазий за 27 лет из 1279 больных меланомой первым заболеванием при первично-множественных опухолях имелась у 12 больных [12]. В литературе имеются лишь единичные сообщения о ПМЗО при меланоме кожи [13]. Поэтому мы сочли целесообразным поделиться результатами наших наблюдений.

Материалы и методы

В клинике МРНЦ накоплен большой опыт по диагностике и лечению больных первичной меланомой кожи. Имеются данные отдаленных результатов лечения 767 больных первичной меланомой кожи с 1972 по 2012 г. У 53 (6,9%) из них имелись первично-множественные злокачественные опухоли (полинеоплазии). В алгоритм обследования больных меланомой кожи при поступлении в клинику входят: рентгенография органов грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) и лимфоколлекторов, клинические и биохимические анализы крови, морфологическое исследование опухоли. При подозрении на наличие метастазов или другого заболевания производили компьютерную томографию (КТ) или другие виды

дополнительного обследования соответствующих областей (легких, костей, брюшной полости и т.д.). Таким образом, определялись: состояние больного на момент начала лечения, локализация и морфологический тип опухоли, степень распространенности опухолевого процесса. Установлены I–IV клинические стадии опухолевого процесса (табл. 1). У 41 больного были две, у 12 больных – три опухоли.

Таблица 1. Распределение больных полинеоплазиями по стадиям меланомы кожи

Стадия МК	Число больных со вторыми злокачественными опухолями	
	абс.	%
Не установлена	6	11,3
I	32	60,3
II	11	20,7
III	2	3,7
IV	2	3,7
Итого	53	100

У 22 (41,5%) больных ПМЗО локализацией первичной меланомы было туловище, меланома конечностей также у 22 (41,5%) больных. У 5 (3,4%) больных была меланома кожи головы, у двух больных при первичном поступлении выявлены метастазы меланомы без первичного очага (табл. 2). Синхронные вторые опухоли были у 11 (12,9%) больных (у 5 из них – рак кожи; злокачественное заболевание крови; рак щитовидной железы, рак молочной железы, женских половых органов, рак легкого и мочевого пузыря – по одному больному). После окончания лечения в сроки от 5 мес до 15 лет вторые злокачественные опухоли обнаружены у 42 (79%) больных, то есть в большинстве случаев имелись первично-множественные метастазные опухоли. При этом также наиболее часто вторыми опухолями были базальноклеточный рак кожи и меланома. Но довольно часто вторые опухоли локализовались

Таблица 2. Распределение больных по локализации первичной меланомы кожи

Локализация меланомы	Больные меланомой кожи			
	Без ПМЗО (абс., %)		С ПМЗО (абс., %)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Туловище	19 (30,6)	15 (24,2)	12 (22,6)	10 (18,8)
Нижняя конечность	9 (14,2)	7 (11,1)	4 (5,7)	8 (15,0)
Верхняя конечность	3 (4,8)	2 (3,2)	3 (5,7)	7 (13,2)
Голова	1 (1,6)	2 (3,2)	2 (3,7)	3 (5,7)
Без первичного очага	1 (1,6)		1 (1,8)	1 (1,8)
Глаз	1 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,8)	1 (1,8)
Шея		1 (1,6)		
	34 (54,8)	28 (45,2)	23 (43,4)	30 (56,6)

во внутренних органах, молочной и щитовидной железах: рак молочной железы – у 5 больных, рак кишечника и желудка – по 4 больных, рак щитовидной железы, рак легкого и рак женских половых органов – по 3 больных. Злокачественное заболевание крови – у 4 больных. Такие органы, как почка, надпочечник и гортань, поражались редко – по одному больному (табл. 3). Как представлено в таблице, соотношение лиц женского и мужского пола больных ПМЗО равно 1,3:1.

Результаты

Результаты лечения известны у 52 больных первично-множественными злокачественными опухолями. В сравнительном аспекте изучена выживаемость больных ПМЗО и аналогичной группы больных меланомой кожи без вторых опухолей, лечение которым проведено в те же годы. Результаты представлены в табл. 4.

Как видно в табл. 4, имеются значительно худшие результаты лечения больных ПМЗО, проявляю-

Таблица 3. Распределение больных по частоте и локализации вторых опухолей

Локализация второй опухоли	Число больных со вторыми опухолями	Из них			
		Синхронные опухоли	Метахронные опухоли	Мужчин	Женщин
БРК	Абс., %				
Меланома множественная	11	5	6	6	5
Мол. железа	8	1	7	4	4
Забол. крови	6	1	5		6
Щит. железа	5	1	4	3	2
Тол. кишка	4	1	3	2	2
Желудок	4		4	1	3
Жен. пол. орг.	4		4	1	3
Рак легкого	4	1	3		4
Моч. пузырь	3		3	2	1
Гортань	2	1		1	1
Надпочечник	1		1	1	
Почка	1		1	1	
	53 (100%)	11 (12,9%)	42 (79%)	23 (49%)	30 (51%)

Всем больным проведено комбинированное лечение: интенсивное предоперационное облучение опухоли кожи в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр (10 Гр ежедневно, всего 5 раз), через один-три дня операция: широкое иссечение опухоли с пластикой расщепленным кожным лоскутом + регионарная лимфаденэктомия; химиотерапия (неoadъювантный и адъювантный курсы). Больные с синхронными опухолями после окончания лечения меланомы продолжили лечение в соответствующих профильных отделениях.

щиеся ко второму году наблюдения: $67,7 \pm 8,0\%$ по сравнению с $96,0 \pm 2,7\%$ среди больных без вторых злокачественных опухолей. При анализе причин смерти больных ПМЗО выяснилось, что большинство больных умерли от прогрессирования вторых злокачественных солидных опухолей (табл. 5).

Клинические примеры

Пример больной М., 74 года, с диагнозом «меланома кожи», второй опухолью у которой был рак молочной железы. Больная обратилась в клинику

Таблица 4. Выживаемость больных меланомой кожи

Годы наблюдения	ВЫЖИВАЕМОСТЬ, М \pm м, %	
	Больные первичной меланомой кожи, 62 человека	Больные меланомой кожи со вторыми опухолями, 52 человека
Первый год	96,0 \pm 2,7	89,2 \pm 5,1
Второй год	96,0 \pm 2,7	67,7 \pm 8,0
Третий год	82,5 \pm 5,6	53,8 \pm 8,9
Четвертый год	79,9 \pm 6,0	43,0 \pm 9,0
Пятый год	54,3 \pm 8,1	33,0 \pm 9,1

Таблица 5. Число больных полинеоплазиями, длительно живущих после комбинированного лечения

Локализация второй опухоли	Число больных со вторыми опухолями	Число длительно живущих больных со вторыми опухолями
БРК	11	8
Меланома множественная	8	7
Толстая кишка	4	1
Забол. крови	5	0
Щит. железа	4	0
Мол. железа	6	0
Желудок	4	0
Жен. пол. орг.	4	0
Рак легкого	3	0
Моч. пузырь	2	0
Гортань	1	0
Надпочечник	1	0
Почка	1	0
	53 (100%)	16 (30,2%)

МРНЦ в июне 2010 года с жалобами на наличие пигментного образования на коже левой подлопаточной области. Из анамнеза больной известно, что ее сыну в 2008 году проведено комплексное лечение меланомы кожи передней брюшной стенки в клинике МРНЦ с хорошим эффектом, то есть имелась семейная меланома кожи. Больной выполнена биопсия опухоли. Цитологическое заключение: меланома. Проведено комплексное обследование, затем лечение по программе. Гистологическое заключение по операционному материалу: эпителиоидноклеточная меланома, индекс Кларка III, Бреслоу 1 мм, – меланома кожи подлопаточной области T1aNoMo. Больная продолжала лечение по программе. При очередном обследовании через 3 мес после начала лечения меланомы кожи выявлено узловое образование в правой молочной железе. Произведены УЗИ, затем маммография, биопсия. Заключение: рак молочной железы. В торакальном отделении больной проведено комплексное лечение рака молочной железы: оперативное лечение, послеоперационная лучевая терапия, курсы химиотерапии. Через 4 мес после начала лечения рака молочной железы рентгенологически выявлены метастазы в легкие. Под контролем компьютерной томографии выполнена биопсия одного из метастатических образований в легком. Гистологическое заключение: метастаз рака. В ноябре 2011 года больная скончалась от прогрессирования метастатического процесса рака молочной железы в легкие.

В качестве подтверждения первичности двух меланом кожи приводим выписку из истории болезни больной А., 1940 г.р., и/б № 3474 (1989 г.). Больная поступила в радиологическое отделение клиники МРНЦ РАМН с жалобами на наличие

экзофитного кровотокащего образования темного цвета на коже пяточной области левой стопы. Из анамнеза: много лет на коже пяточной области левой стопы существовало пигментное пятно, которое за последние 1,5 года увеличилось в размерах, стало шероховатым. Затем образование стало кровоточить после легкой травмы. При обследовании установлен диагноз: «меланома кожи», диагноз подтвержден данными цитологического исследования опухоли. Проведено комплексное лечение: цикл неоадьювантной полихимиотерапии: 5-фторурацил суммарной дозой (СД) 5 г, винкристин СД 4 мг, циклофосфан СД 2,4 г, метотрексат 60 мг. Предоперационная электронтерапия опухоли суммарной очаговой дозой 50 Гр. Через два дня после окончания лучевой терапии выполнена операция: широкое иссечение опухоли кожи левой стопы со свободной кожной пластикой расщепленным кожным лоскутом. Операция Дюкена слева. В послеоперационном периоде проведен адьювантный цикл полихимиотерапии по аналогичной схеме. Лечение больная перенесла удовлетворительно. Гистологическое заключение после операции: пигментная эпителиоидно-клеточная меланома, индекс Кларка IV, Бреслоу 1,17 мм. T2bNoMo (IIa). Приживление лоскута без осложнений (рис. 1). В дальнейшем лечение не проводилось из-за отказа пациентки от лечения. В 2004 г. у больной появилось новое экзофитное образование на коже грудной стенки, которое стало быстро увеличиваться в размерах; мокнуть и кровоточить (рис. 2). Больная обратилась на консультацию в ноябре 2005 г., произведена биопсия опухоли. Цитологическое заключение № 12476-83/05 от 07.11.05 г.: меланома. Больная



Рис. 1. Левая стопа больной А. через 10 лет после оперативного лечения. Трансплантат без признаков рецидива меланомы



Рис. 2. Опухоль кожи грудной стенки больной А., 2004 г.

госпитализирована в радиологическое отделение, и/б № 7111 (2005 г.). Диагноз: «первично-множественная метакронная меланомы кожи левой стопы, леченная в 1989 г., и кожи грудной стенки в 2005 г.». Проведено комбинированное лечение по аналогичной программе. Гистологическое заключение № 31947-58: «изъязвленная пигментная, невоклеточная меланомы, индекс Кларка III, Бреслоу 3 мм. В одном из трех лимфатических узлов метастазы меланомы T3vTN1aMo (IIIa). Послеоперационный период без осложнений. Кожный трансплантат без признаков рецидива (рис. 3). Таким образом, у больной имелись две меланомы, различные по гистологическому строению, что подтверждает первичность, но не метастатическое происхождение второй опухоли. Пациентка наблюдается амбулаторно более 20 лет без признаков прогрессирования заболевания.



Рис. 3. Больная А. через 5 лет после операции по поводу второй меланомы кожи грудной стенки слева. Трансплантат без признаков рецидива

Заключение

В результате анализа клинического материала показано, что: вторые злокачественные опухоли у больных меланомой кожи несколько чаще появляются у женщин, значительно чаще метакронно и не только у больных запущенным опухолевым процессом, но и у больных, имеющих первую и вторую стадии меланомы. Вторые злокачественные опухоли драматически решают судьбу большинства больных, что вызывает необходимость поиска причин возникновения вторых опухолей и изучение закономерностей развития полинеоплазий у больных меланомой кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли. Руководство для врачей. М., 2000, с. 336; 1998, № 5, с. 21-261.
2. Куликов Е.П. и соавт. Анализ заболеваемости и результаты лечения первично-множественных злокачественных опухолей. Росс. онкол. журн. 1998, № 5, с. 39-41.
3. Мерабишвили В.М., Попова С.П., Чепик О.Ф., Юрин А.Г. Регистрация и учет больных с первично-множественными новообразованиями. Вопр. онкол. 2000, т. 46, № 1, с. 40.
4. Ганцев Ш.Х., Мерабишвили В.М., Куликов Е.П., Старинский В.В. и соавт. Распространенность и риск возникновения первично-множественных (ПМО) опухолей по материалам популяционного канцер-регистра. Рос. онкол. журн. 1998, № 5, с. 4-8.
5. Долгов И.Ю. Первично-множественные метакронные злокачественные новообразования. Автореферат диссертации д-ра мед. наук. М., 2000.
6. Привалов А.В., Важенин А.В. Первично-множественные новообразования после комбинированного лечения. Рос. онкол. журн. 2004, № 2, с. 47-49.
7. Демидов В.П., Островцев Л.Д. Первично-множественный рак молочной железы. Рос. онкол. журн. 1998, № 5, с. 21-26.

8. Скоропад В.Ю. и соавт. Полинеоплазии у больных ранним раком желудка. Рос. онкол. журн. 2008, № 1, с. 10-13.
9. Чиссов В.И., Мамонтов А.С., Вашакидзе Л.А., Франк Г.А. и соавт. Первично-множественные злокачественные опухоли органов пищеварительного тракта. Рос. онкол. журн. 1998, № 5, с. 13-18.
10. Попова Т.Н. Диагностика первично-множественных синхронных злокачественных новообразований. Рос. онкол. журн. 2002, № 5, с. 11-15.
11. Попова Т.Н. Особенности диагностики первично-множественных злокачественных новообразований. Матер. VI всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону. 2005, с. 71-72.
12. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск, 2000, 313 с.
13. Курдина М.И., Королева М.А. Первично-множественные опухоли у больных после радикально излеченной меланомы кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. М., 2012, № 2, с. 42-47.

Статья поступила 21.05.2013 г., принята к печати 30.07.2013 г.
Рекомендована к публикации Б.Ю. Боханом

POLYNEOPLASIA IN PATIENTS WITH CUTANEOUS MELANOMA

Chmelevskaja V.N., Kudrjavzeva G.T.

Federal State Budget Institution «Medical Radiological Research Center of the RF»

Health and Social Development Ministry, Obninsk, Russia

Key words: skin melanoma, polyneoplasia

The data about the second tumors (polyneoplasias) that were found in 53 out of 767 (6,9%), patients with skin melanoma are presented. The most frequent was the combination of skin melanoma with skin cancer – 11 (20,7 %) patients, slightly more rare was primary multiple skin melanoma – 8 (15,0%) patients; skin melanoma in combination with colon cancer was noted in 4 (8,1%) patients. Such tumors as thyroid gland cancer, ovarian cancer and other organs in combination with skin melanoma were revealed in some patients. The second tumors were found to be more often metachronous: they were diagnosed from 5 month to 15 years after the completion of treatment for primary skin melanoma. Results of treatment of patients with polyneoplasias and patients with primary skin melanoma were studied in a comparative aspect, and showed that second tumors in patients with melanoma of the skin is a factor of worth prognosis.