

Л. Е. Денисов, М. И. Курдина, Н. Н. Виноградова,
В. В. Барынов

ГРУППЫ ПОВЫШЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Медицинский центр при Правительстве Российской Федерации,
Центральная клиническая больница

Самая распространенная в мире опухолевая патология — новообразования кожи. Неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями кожи и смертности от них называют «тихой» эпидемией XX века [13]. Например, в США в структуре онкологической заболеваемости удельный вес меланомы достигает 4%, в структуре смертности — 1,2%, причем смертность мужчин, больных меланомой, в течение последних 35 лет выросла на 183%, женщин — на 88% [7]. Поэтому во всем мире активно разрабатываются вопросы дерматоонкологической помощи населению.

Сведения о выявлении меланомы кожи у лиц из групп повышенного онкологического риска и программах ее вторичной профилактики у постоянного контингента населения отсутствуют.

Цель данной работы — разработка, внедрение и оценка эффективности программы вторичной профилактики меланомы у населения, находящегося на постоянном врачебном наблюдении.

Методика исследования. Исследование проводилось в лечебном объединении, организованном по принципу преемственности (поликлиника — стационар — центр реабилитации — поликлиника), в Москве в течение 1989—1991 гг. Численность изучаемой популяции составила 70 000 человек. Прикрепленное население находилось на постоянном наблюдении у участкового врача-терапевта и ежегодно проходило диспансерный осмотр.

С целью выявления меланомы на ранних стадиях развития в 1989 г. в лечебном объединении была разработана и внедрена специальная программа, предусматривающая ряд последовательных мероприятий по проведению первичного обследования и последующего активного наблюдения обслуживаемого населения. Осуществление программы базировалось на том оснащении и штатах, которыми располагали подразделения лечебного объединения до 1989 г. Ведущая роль отводилась врачу-дерматологу. При первичном осмотре дерматолог определял группу здоровых лиц, осмотр которых проводился через год, группу больных различными дерматозами, в том числе предопухолевыми и опухолевыми, требующими наблюдения и лечения в зависимости от нозологической принадлежности и состояния больного, и группу повышенного риска меланомы кожи.

Активное наблюдение за лицами, включенными в группу повышенного онкологического риска, осуществлял дерматолог путем их осмотра 2—4 раза в год в зависимости от природы заболевания. При необходимости к осмотру привлекался онколог; при показаниях прибегали к морфологическому исследованию.

В группу повышенного онкологического риска меланомы кожи включали лиц старше 40 лет, у которых обнаружены:

- | | |
|--|----------------------------------|
| 1. Облигатные предшественники меланомы: пигментная ксеродерма (дебют в раннем детстве), предраковый ограниченный меланоз Дюбрейля, синдром диспластического невуса | Осмотр дерматологом 4 раза в год |
| 2. Факультативные предшественники меланомы: крупный врожденный невоцитарный невус (с рождения), крупный приобретенный невус, крупный (клеточный) голубой невус | Осмотр дерматологом 2 раза в год |
| 3. Рак других органов | Осмотр онкологом 2 раза в год |

Л. Е. Denisov, M. I. Kurдина, N. N. Vinogradova,
V. V. Barynov

GROUPS AT HIGH RISK OF SKIN MELANOMA

Medical Center at the Russian Federation Government,
Central Clinical Hospital

Cutaneous neoplasms are the world most common neoplastic pathology. The continuous rise in incidence of and deaths from malignant cutaneous tumors are called a 20th century's quiet epidemic [13]. Rate of melanoma reaches 4% in the US cancer incidence pattern, and 1.2% in the mortality pattern. Increase in deaths from melanoma for the last 35 years was 183% among males and 88% among females [7]. That is why problems of dermatological service are in the focus of attention all over the world.

There are no data about melanoma detection in groups at high cancer risk and about the disease secondary prophylaxis among constant population cohorts.

The purpose of this investigation was to develop, implement and evaluate efficacy of programs of melanoma secondary prophylaxis in people under permanent doctor's surveillance.

Materials and Methods. The study was performed at a medical center arranged in Moscow during 1989-1991 on the succession basis (out-patient polyclinic — inpatient hospital — rehabilitation unit — out-patient polyclinic). The number of people under observation was 70 thousand. This cohort was under permanent surveillance of the local physician and underwent annual examinations at specialized centers.

To ensure melanoma early detection a special program was developed and practised at the center in 1989. The program consisted of a series of successive actions to provide adequate primary examination with active surveillance over the population to follow. The program fulfillment was based on the available equipment and involved personnel of the medical center in 1989. Dermatologists were to play the leading part. During the primary examination the dermatologists distinguished healthy people who were to undergo the next examination at one-year intervals, a group of patients with various dermatoses including preneoplastic and neoplastic lesions requiring surveillance and appropriate treatment depending upon the case nosological attribution and the patient's condition, and a group at high risk of skin melanoma.

The active surveillance over persons at high cancer risk consisted of regular (2—4 times a year depending on the nature of the disease) dermatologist's examinations. If required the patients underwent examinations by oncologists, if indicated morphological studies were performed.

Criteria for inclusion in the group at high risk of skin melanoma were age over 40 years and the presence of:

- | | |
|--|----------------------------|
| 1. Melanoma obligate precursors: pigmented xeroderma (early childhood onset), circumscribed precancerous melanosis of Dubreuilh, dysplastic nevus syndrome — Dermatologist's | Examination 4 times a year |
| 2. Melanoma facultative precursors: large congenital nevocytic nevus, large acquired nevus, large (cellular) blue nevus — Dermatologist's | Examination 2 times a year |
| 3. Cancer in other sites — Oncologist's examination 2 | Times a year |

The dermatosis division into melanoma obligate and facultative precursors is to a considerable degree conventional (the same as concerns cutaneous cancer). According to the WHO classification (1980) and in the opinion of most authors [1,10,15] melanoma precursors include pigmented melanosis of Dubreuilh, dysplastic or clinically atypical nevi.

Деление дерматозов на облигатные и факультативные предшественники меланомы (как и рака кожи) в значительной степени условно. По классификации ВОЗ (1980 г.) и мнению большинства авторов [1, 10, 15], к предшественникам меланомы относятся пигментный меланоз Дюбрейля, диспластические или клинически атипичные невусы. Однако меланома почти во всех случаях развивается у больных пигментной ксеродермой [8]. Частота перерождения меланоза Дюбрейля колеблется от 20% [6] до 50% [5], диспластических невусов — от 30% до 40%.

Облигатные предшественники меланомы. Группу повышенного онкологического риска составили 66 больных: 2 — с пигментной ксеродермой, 27 — с меланозом Дюбрейля, 37 — с диспластическими невусами (табл.). У 1 из 2 больных пигментной ксеродермой, кроме рака кожи, была обнаружена меланома.

Под наблюдением находились 27 больных, у которых выявлен ограниченный меланоз Дюбрейля (злокачественное лентиго, меланотическое пятно Гетчинсона, предраковый меланоз). Среди них было 17 (63%) женщин и 10 (37%) мужчин в возрасте от 28 до 72 лет с длительностью заболевания от 10 до 25 лет. У 21 (77,8%) больного меланоз Дюбрейля трансформировался в меланому. Перерождению способствовали инсоляция и травмы, особенно хронические. При этом по краю пятна или в его центре появлялось уплотнение, начинался быстрый, иногда неравномерный рост очага по периферии. Окраска становилась более темной (вплоть до черной), реже — более светлой. Волосы выпадали. Кожный рельеф исчезал, уплотнение и инфильтрация усиливались. У 2 больных на поверхности очага появились легко кровоточащие узеловатые или папилломатозные разрастания, по периферии очага поражения — воспалительные явления.

Под наблюдением находилось 37 больных диспластическими невусами: 19 (51%) мужчин и 18 (49%) женщин в возрасте от 25 до 68 лет. Преимущественной локализации не обнаружено. У 1 больного обнаружены множественные диспластические невусы, так называемый синдром диспластического невуса. У 16 (43,2%) больных пограничный невус переродился в меланому. При этом начинался быстрый, неравномерный (асимметричный) рост невуса. Контуры становились неправильными, неровными, иногда зубчатыми, фестончатыми или размытыми. В каком-либо участке невуса появлялось уплотнение, вокруг очага — ободок насыщенной гиперемии. Пигментация изменялась как в сторону более темной, так и в сторону более светлой окраски. Иногда на поверхности формировались папилломатозные разрастания, появлялись трещины, легкая кровоточивость, субъективные ощущения (зуд, жжение, болезненность).

Факультативные предшественники меланомы. В группу активного наблюдения включены всего 8 больных: 4 — с крупными врожденными невусами, 2 — с крупными приобретенными невусами и 2 — с крупными (клеточными) голубыми невусами.

Крупный врожденный невоцитарный невус (крупный врожденный волосаный невус, гигантский волосаный невус) обнаружен у 4 больных: 3 мужчин и 1 женщины в возрасте 33—57 лет. Малигнизация наступила у 2 из 4 больных с крупным врожденным пигментным невусом. Прогноз для пациентов с меланомой, возникшей на фоне крупного врожденного невуса, чрезвычайно неблагоприятен. Это объясняется, с одной стороны, трудностями клинической диагностики ранних стадий меланомы на фоне невуса, отличающегося неравномерной пигментацией, неровной поверхностью, нечеткими границами, а с другой стороны, клинико-биологическими особенностями описываемой разновидности опухоли: поражением

Т а б л и ц а

Table

Группы активного наблюдения меланомы
Groups under active surveillance for melanoma

Группы наблюдения	Всего больных	Из них меланома	
		абс.	%
Облигатные предшественники Obligate precursors	66	38	57,6
пигментная ксеродерма pigmented xeroderma	2	1	50,0
меланоз Дюбрейля melanosis of Dubreuilh	27	21	77,8
диспластические невусы dysplastic nevi	37	16	43,2
Факультативные предшественники Facultative precursors	8	3	37,5
крупный врожденный невус large congenital nevus	4	2	50,0
крупный приобретенный невус large acquired nevus	2	—	0
крупный клеточный голубой невус large cellular blue nevus	2	1	50,0
Первично-множественные опухоли Multiple primary tumors	287	21	7,3
Итого... Total...	361	62	17,2
Observation group	Total No. of cases	No.	%
		Of them with melanoma	

However next to all cases of pigmented xeroderma end in melanoma [8]. Rate of malignization of melanosis of Dubreuilh ranges from 20% [6] to 50% [5], of dysplastic nevi from 30% to 40%.

Melanoma obligate precursors. The group at high cancer risk consisted of 66 patients with pigmented xeroderma (1), melanosis of Dubreuilh (27), dysplastic nevus (37) (see the table). One of the 2 patients with pigmented xeroderma had melanoma too.

There were 27 patients with circumscribed melanosis of Dubreuilh (malignant lentigo, melanotic mole of Hutchinson, precancerous melanosis) under surveillance. Among them there were 17 (63%) females and 10 (37%) males of age ranging from 28 to 72 years, disease duration ranging from 10 to 25 years. In 21 (77.8%) cases melanosis of Dubreuilh turned into melanoma. The degeneration was due to insolation and traumas, in particular chronic ones. First, an induration appeared at the edge or in the center of the mole with rapid, sometimes uneven peripheral growth of the lesion. The mole color became darker (upto black), less frequently the mole became lighter in color. The hair was falling. Skin relief disappeared, the induration and infiltration aggravated. Two patients developed readily bleeding nodular or papillomatous growths on the mole surface and inflammations at the mole periphery.

более глубоких слоев дермы, ранними метастазами и быстрой генерализацией процесса.

Крупный приобретенный меланоцитарный невус (невоклеточный невус, приобретенный пигментный невус, волосистой невус, доброкачественная меланома) обнаружен у 2 мужчин 38 и 62 лет. Длительность заболевания у обоих превышала 15 лет. Перерождения крупного пигментного невуса нами не зарегистрировано. Эта нозология включена в группу факультативных предшественников меланомы на основании данных литературы. Считают, что малигнизация наступает, как правило, при появлении невусов диаметром свыше 1—1,5 см на верхней половине туловища и плечах у лиц свыше 40 лет и, что особенно важно, злокачественная меланома сочетается с приобретенными невусами в 20—50% случаев [8].

Крупный клеточный голубой невус обнаружен у 2 больных 35 и 48 лет. Длительность заболевания выяснить не удалось. Малигнизация клеточного голубого невуса наступила у 1 пациента. Симптомы активизации невуса аналогичны таковым при пограничном пигментном невусе.

Как известно, начальный медленный рост меланомы может длиться на протяжении 10—45 лет [9], имитируя доброкачественный невус. Риск возникновения опухоли повышается с увеличением числа невусов (особенно диаметром свыше 5 мм), при наличии клинически атипичных невусов (диаметром более 5 см, с неровными контурами, неравномерной пигментацией) [11, 14] и особенно при механической травме невуса. Меланома сочетается с приобретенными невусами без клинических признаков атипии в 20—50% случаев. Частота перерождения крупных врожденных невусов 2—4% [8], а, по данным некоторых авторов [12], риск возникновения меланомы во врожденных невусах небольших размеров (диаметром менее 5 см) довольно невысок. Нередки случаи малигнизации голубых невусов [3].

Первично-множественные опухоли. Под наблюдением находилось 287 больных первично-множественным раком. У 10 (3,5%) из них меланома сочеталась с поражением внутренних органов, причем у 3 (1%) больных — раком молочной железы. Сочетание базальноклеточного рака и меланомы обнаружено у 9 (3%) больных, плоскоклеточного рака и меланомы — у 2 (0,7%). У 5 (4,2%) больных первично-множественные опухоли дебютировали в виде меланомы.

Выводы. 1. У больных с облигатными предшественниками меланомы малигнизация наступила у 57,6% больных, у больных с факультативными предшественниками меланомы трансформация произошла у 37,5% больных, у больных первично-множественным раком меланома выявлена у 7,3% больных.

2. Диагностическими критериями, способствующими выявлению меланомы на ранних стадиях развития, являются: быстрый, зачастую асимметричный рост очага поражения; неравномерное изменение пигментации в сторону более темной или более светлой окраски; появление на поверхности очагов гиперкератоза, папилломатозных разрастаний, трещин, ulcerации, легкой кровоточивости; неравномерное уплотнение в каком-либо участке; неровные, «рваные» границы, иногда — розово-красная кайма или сателлиты по периферии очага поражения; выпадение волос (ранее имевшихся); появление субъективных ощущений, ранее отсутствовавших (зуд, жжение, болезненность и др.).

There were 37 patients with dysplastic nevus under surveillance including 19 (51%) males and 18 (49%) females of age ranging from 25 to 68 years. There were no predominating sites of lesion distinguished. One patient presented multiple dysplastic nevi, a so called dysplastic nevus syndrome. In 16 (43.2%) patients boundary nevus degenerated into melanoma. Growth of the nevus was rapid and uneven (asymmetrical). The mole outline became irregular, sometimes indented, scalloped or unclear. An induration surrounded with a line of hyperemia developed at some region of the nevus. Pigmentation became darker or lighter. In some cases papillomatous growths developed on the surface, there were fissures, mild bleeding, subjective sensations (itch, burning, pain).

Melanoma facultative precursors. The group of active observation consisted of 8 patients with large congenital nevi (4), large acquired nevi (2) and large (cellular) blue nevi (2).

Large congenital nevocytic nevus (large congenital hairy nevus, giant hairy nevus) was detected in 4 patients including 3 males and 1 female of age ranging from 33 to 57 years. Malignization occurred in 2 of the 4 cases with large congenital pigmented nevus. Prognosis for patients with melanoma originating from large hairy nevus is extremely poor. This, on the one hand, may be accounted for by difficult early clinical diagnosis of melanoma against the background of the nevus with uneven pigmentation, irregular surface, unclear border, and, on the other hand, by clinical and biological peculiarities of this tumor type, i.e. involvement of deeper dermal layers, lesion early metastasis and rapid generalization.

Large acquired melanocytic nevus (nevocytic nevus, acquired pigmented mole, hairy nevus, benign melanoma) was detected in 2 males 38 and 62 years of age. Disease duration was more than 15 years in both cases. There were no degenerations of the pigmented nevi. Basing on the literature this nosology was included in the group of melanoma facultative precursors. Malignization is believed to occur as a rule in nevi of more than 1-1.5 cm in diameter on the upper half of the trunk and shoulders in persons over 40 years of age, what is of particular importance malignant melanoma associates with acquired nevi in 20 — 50% of cases [8].

Large cellular blue nevus was detected in 2 patients 35 and 48 years of age. Disease duration was not determined. Malignization of the cellular blue nevus occurred in 1 patient. Nevus activation symptoms were similar to those in boundary pigmented nevus.

As is known early slow growth of melanoma may last for 10—45 years [9] like that of benign nevus. Risk of tumor development increases with the number of nevi (particularly of those more than 5 mm in diameter), in the presence of atypical nevi (more than 5 cm in diameter, with irregular outline, uneven pigmentation) [11, 14], and especially with nevus trauma. Melanoma associates with acquired nevi free from clinical features of atypicity in 20—50% of cases. Rate of malignization of large congenital nevi is 2—4% [8], while some authors believe that the risk of melanoma development in small congenital nevi (less than 5 cm in diameter) is rather high. Malignization of blue nevi is not rare [3].

Multiple primary tumors. There were 287 patients with multiple primary cancer under surveillance. In 10 (3.5%) cases melanoma associated with involvement of viscera, including 3 (1%) cases of breast cancer. Combination of basal-cell cancer and melanoma was detected in 9 (3%)

1. Ганина К. П., Налескина Л. А. Злокачественная меланома и предшествующие изменения кожи. — Киев, 1991
2. Гистологическая классификация опухолей кожи. Международная гистологическая классификация опухолей №12 — ВОЗ. — Женева, 1980.
3. Горделадзе А. С., Гайкова О. Н. // Арх. пат. — 1988. — Т.50, вып.1. — С.73—76.
4. Горделадзе А. С., Гайкова О. Н., Затулло Т. Н. // Там же. — 1987. — Т.49, вып.11. — С.71—74.
5. Трапезников Н. Н., Рабен А. С., Яворский В. В., Титинер Г. В. Пигментные невусы и новообразования кожи. — М., 1976.
6. Червоная Л. В., Гольтберг З. В. Опухоли меланоцитарного генеза. — М., 1988.
7. Cancer facts and figures. 1990//Amer. cancer Soc. — 1990. — P.32.
8. Demis D. J. Clinical dermatology. — Philadelphia, 1987. — Vol.4.
9. Eberhard P.//Reg. Cancer Treat. — 1990. — Vol.3, N2. — P.107—110.
10. Gaarbe C., Kruger S., Stadler R. et al.//Int. J. Dermatol. — 1989. — Vol. 28, N 8. — P. 517—523.
11. Grob J. J., Gouvernet J., Aymar M. A. et al. // Cancer (Philad.). — 1990. — Vol.66, N2. — P.387—395.
12. Hernandez-Gil B. A., Vicente O. V.//Actas dermo-sifiliogr. — 1991. — Vol. 82, N.5. — P.313—316.
13. Marks R.//Int. J. Dermatol. — 1987. — Vol.26, N4. — P.201—205.
14. Rigel D. S., Rivers J. K., Kopf A. W. et al. // Cancer (Philad.). — 1989. — Vol.63, N2. — P.386—389.
15. Rivers J. K., Kopf A. W., Vinokur A. F. et al. // Ibid. — 1990. — Vol.65, N5. — P.1232—1236.

Поступила 09.09.93 / Submitted 09.09.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 616.71-006.04-073

С. В. Ширяев, О. П. Ленская, Ю. Б. Богдасаров,
Р. И. Габуня, М. Д. Алиев

КОМПЛЕКСНЫЕ РАДИОНУКЛИДНО-ТЕРМОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ

НИИ клинической онкологии

Объем оперативных вмешательств при лечении опухолевых новообразований конечностей благодаря прогрессу анестезиологии и реаниматологии за последние годы существенно возрос [1]. Стали выполняться сверхтравматичные, калечащие операции, такие как межподвздошно-брюшная ампутиация, резекция, межлопаточно-грудная ампутиация или резекция и их различные модификации. Совершенствование методов остеосинтеза и эндопротезирования расширило возможности хирургов, выполняющих сохранные операции — костнопластические, сегментарные резекции, эндопротезирование.

В связи с вышеизложенным большую роль стало играть восстановительное лечение.

Цель настоящей работы — определение регионарной васкуляризации конечностей с помощью радионуклидного и термографического методов для оценки эффективности восстановительного лечения больных, оперированных по поводу опухолей конечностей.

Обследован 61 пациент с опухолями костей верхних и нижних конечностей. Исследования проводились до операции, на 15—20-е и 50—60-е сутки после оперативного и комплекса восстановительного лечения. Возраст больных составлял от 16 до 76 лет, большинство (78%) больных было в трудоспособном возрасте.

basal-cell cancer and melanoma was detected in 9 (3%) cases, of squamous-cell cancer and melanoma in 2 (0.7%) cases. In 5 (4.2%) cases the multiple primary tumors first occurred as melanomas.

Conclusions. 1. Melanoma malignization occurred in 57.6% of the patients with melanoma obligate precursors, in 37.5% of the cases with melanoma facultative precursors, in 7.3% of the patients with multiple primary cancer.

2. Diagnostic features facilitating early melanoma detection include rapid, often asymmetric growth; uneven change in pigmentation either towards darker or towards lighter color; hyperkeratosis, papillomatous growths, fissures, ulceration, mild bleeding on the mole surface; uneven induration; irregular, lacerated borders, in some cases a pinkish red line or satellites at the lesion periphery; (previously present) hair fall; (previously absent) subjective sensations (itch, burning, pain, etc.).

S. V. Shiryayev, O. P. Lenskaya, Yu. B. Bogdasarov,
R. I. Gabuniya, M. D. Aliev

COMPLEX RADIONUCLIDE AND THERMOGRAPHIC INVESTIGATIONS IN EVALUATION OF RESTORATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH BONE TUMORS

Research Institute of Clinical Oncology

The progress in anesthesiology and reanimatology has led to a significant increase in the number of surgical operations for limb neoplasms over the recent years [1]. Supertraumatic, mutilating surgery such as interilioabdominal amputation, resection, interscapulothoracic amputation or resection and their variants have been practised more often. The new developments in osteosynthesis and endoprosthesis have increased the possibilities of conservative surgery such as bone plastics, segmental resections, endoprosthesis.

In view of the above-said great importance is attached to restorative treatment.

The purpose of this study was to assess limb regional vascularization by radionuclide and thermographic techniques for evaluation of efficacy of restorative treatment of patients undergoing surgery for limb tumors.

The study was performed in 61 patients with upper and lower limb tumors. The patients underwent examinations before surgery, on days 15—20 and 50—60 following surgery and restorative treatment. The patients' age was ranging from 16 to 76 years, while most (78%) patients were at the age of ability to work.

The patients were stratified into three groups. Group 1 consisted of 26 patients undergoing extensive (mutilating)