

Н. Н. Трапезников, Ш. Р. Хасанов

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

НИИ клинической онкологии

В мировой литературе немало работ посвящено первично-множественным меланомам кожи, однако в большинстве из них приведены единичные наблюдения [2, 6, 9—11]. Частота первично-множественных меланом по отношению ко всем меланомам кожи, по данным разных авторов, колеблется от 0,54 до 4 % [1, 3, 4, 7, 8]. Небольшое число наблюдений не позволяет сделать определенного заключения по ряду вопросов, касающихся первично-множественных меланом кожи. Так, в литературе имеются противоречивые мнения о прогнозе заболевания. Одни авторы [1, 3, 6] считают, что прогноз при первично-множественных меланом не хуже, чем при других меланом кожи. Другие [5, 12] указывают на неблагоприятный прогноз при этом заболевании.

Учитывая все вышеизложенное, а также сложности выбора адекватного метода лечения, мы решили провести анализ больных с первично-множественной меланомой кожи, лечившихся во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР с 1970 по 1984 г. включительно. За этот период находились на обследовании и лечении 3634 больных меланомой кожи, из них у 40 (1,1 %) опухоль была первично-множественной. У всех больных диагноз подтвержден данными гистологического исследования. Распределение больных по полу и возрасту представлено на рис. 1. Больных, отобранных по признаку пола, было примерно одинаковое количество: мужчин 18 (45 %), женщин 22 (55 %). Возраст больных составлял от 18 до 83 лет, в среднем $44,6 \pm 2,4$ года. В 72,5 % наблюдений заболевание выявлено в возрасте 40—60 лет. В анамнезе наличия меланомы у родственников не выявлено. Всего у 40 больных с первично-множественными меланомами выявлено 92 опухоли, в том числе по

две у 31 (77,5 %), по три у 6 (15 %) и по четыре у 3 (7,5 %) больных. Из 92 опухолей 41 (44,6 %) локализовалась на туловище, 29 (31,5 %) — на нижних конечностях, 14 (15,2 %) — на верхних конечностях и 8 (8,7 %) — на голове и шее. Наиболее частой локализацией опухолей при первично-множественных меланом являются туловище и нижние конечности. Для мужчин и женщин локализация опухолей была различной. Так, у 72,2 % мужчин одна или несколько опухолей располагались на туловище, а у 54,5 % женщин — на туловище и нижних конечностях.

Наиболее часто (70 %) у больных встречалось симметричное и реже (30 %) — асимметричное расположение опухолей.

У 20 (50 %) больных меланомы возникали на интактной коже и у стольких же — на фоне невуса, из них у 8 при осмотре выявлены множественные пигментные пятна на коже.

При первично-множественных меланом синхронное и метакхронное развитие опухолей встречалось с одинаковой частотой. Клиническая характеристика этих опухолей представлена в табл. 1. Следует отметить, что у мужчин преобладало синхронное, а у женщин — метакхронное развитие

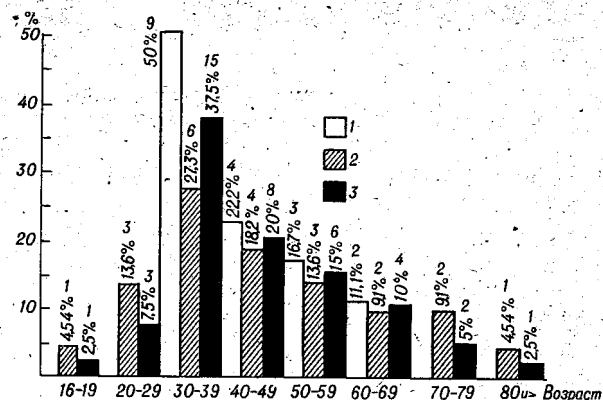


Рис. 1. Распределение больных с первично-множественными меланомами по полу и возрасту.

Светлые столбики — мужчины (18 больных; 45 %), заштрихованные — женщины (22 больные; 55 %), темные — всего больных.

Таблица 1

Клиническая характеристика синхронных и метакхронных опухолей у больных с первично-множественными меланомами кожи

Клинический признак	Синхронные опухоли		p	Метакхронные опухоли	
	количество больных	частота, %		количество больных	частота, %
Пол:					
мужчины	13	72,2±10,8	<0,01	5	27,8±10,8
женщины	7	31,8±10,1		15	68,2±10,1
Локализация опухолей:					
на одной анатомической части тела	18	90,0±6,8	<0,001	4	20,0±9,1
на различных частях тела	2	10,0±6,8		16	80,0±9,1
Фон меланомы:					
интактная кожа	18	90,0±6,8	<0,001	2	10,0±6,8
невус	2	10,0±6,8		18	90,0±6,8



Рис. 2. Метакронно развившиеся первично-множественные меланомы кожи правого бедра и голени у больной Х., 31 года.

опухолей. Синхронные опухоли локализовались преимущественно на одном, а метакронные — на различных анатомических участках тела. Так, при синхронном развитии меланом только на туловище опухоли располагались у 9, на нижней конечности — у 6, на верхней конечности — у 2 и на голове — у 1 больного. При метакронном развитии меланом локализация опухолей только на одной анатомической части тела была всего у 4 больных: у 1 — на туловище и у 3 — на нижней конечности. Синхронные опухоли возникали преимущественно на интактной коже, а метакронные — на фоне невуса.

На рис. 2, 3 изображены больные с синхронным и метакронным возникновением первично-множественных опухолей.

Продолжительность анамнеза при первично-множественных меланомат колебалась от 1 до 72 мес, в среднем $18,8 \pm 3,1$ мес. При метакронном развитии меланом время между появлением первичной и вторичной опухоли составило от 1 до 192 мес, в среднем $48,8 \pm 11,4$ мес. В первые 3 мес от начала заболевания на лечение поступили лишь 4 (10 %) больных, остальные — спустя 3 мес и более с момента появления первых клинических признаков заболевания. При поступлении у 32 (80 %) больных установлена I клиническая стадия заболевания, у 5 (12,5 %) — II и у 3 (7,5 %) — III стадия. Оперативному лечению были подвергнуты 35 больных, криодеструкции опухолей — 4, не оперирован 1. Из 32 больных с I стадией меланомы

у 30 проведено широкое иссечение опухоли, из них у 2 одновременно выполнена профилактическая лимфаденэктомия и у 2 — криодеструкция опухолей. Всем 5 больным со II стадией проведено широкое иссечение опухолей с лечебной лимфаденэктомией. У 2 из 3 больных с III стадией в паллиативных целях проведена криодеструкция опухолей и у 1 — в связи с генерализацией процесса — только химиотерапевтическое лечение. Из 32 больных с I стадией 7 получили только хирургическое лечение, 16 — комбинированное (операция + химиотерапия) и 9 — комплексное (операция + химио- или/и иммунотерапия).

В целом из 40 больных с первично-множественной меланомой только хирургическое лечение получили 9 (22,5 %) больных, комбинированное (операция + химиотерапия) — 18 (45 %), комплексное (операция + химио- и иммунотерапия) — 12 (30 %) и 1 (2,5 %) больному в связи с генерализацией процесса была назначена только химиотерапия.

При гистологическом исследовании препаратов клиничко-морфологические формы опухоли были узловыми у 67 % мужчин и у 36 % женщин, поверхностно-распространенными у 59 % женщин и у 33 % мужчин и злокачественное лентиго обнаружено лишь у 5 % женщин. У 77,5 % больных опухоли имели эпителиально-клеточное, у 20 % — смешанно-клеточное и у 2,5 % — веретено-клеточное строение. Глубина инвазии опухолевых клеток в кожу по Кларку у мужчин чаще соответствовала III, а у женщин — II уровню инвазий. Толщина опухоли по Бреслоу у мужчин колебалась от 1 до 5 мм, в среднем 3,5 мм, а у женщин — от 0,65 до 5 мм, в среднем 2,5 мм. В целом при первично-множественных меланомат чаще, чем при первичных, встречаются поверхностно распространяющиеся формы опухоли (соответственно 47,9 и 25,9 %), выраженная лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация (43,8 и 26,1 %), I—II уровень инвазии (23,6 и 8,8 %) и толщина опухоли менее 1,5 мм (32,3 и 23,1 %).

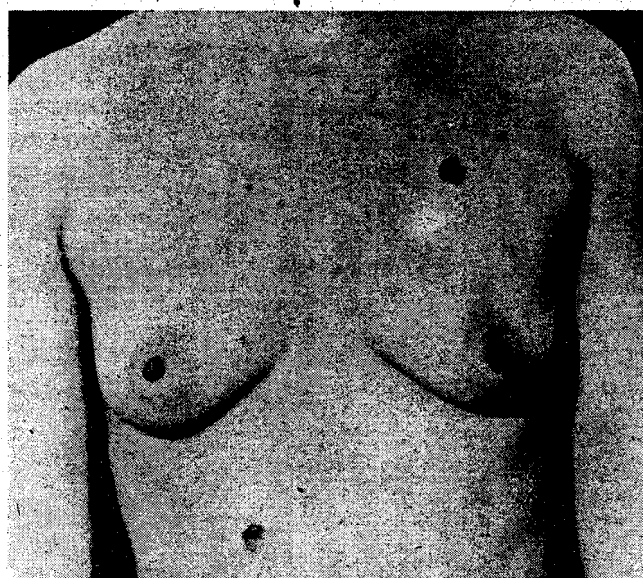


Рис. 3. Синхронно развившиеся меланомы кожи передней грудной и брюшной стенки у больной Л., 37 лет.

Выживаемость больных с первично-множественными меланомами кожи в зависимости от клинических признаков заболевания

Клинический признак	Количество больных	Выживаемость, %		
		3 года	5 лет	10 лет
Пол:				
мужчины	18 (45)	51,5±12,4	41,2±13,5	—
женщины	22 (55)	89,0±7,3	75,8±10,6	45,2±15,6
Фон меланомы:				
интактная кожа	16 (40)	43,7±12,8	37,5±12,5	—
невус	24 (60)	66,7±9,8	41,6±10,2	20,8±8,4
Развитие опухолей:				
синхронное	20 (50)	40,0±11,2	30,0±10,5	10,0±6,9
метахронное	20 (50)	75,0±9,9	50,0±11,4	15,0±8,2
Клиническая стадия:				
I	32 (80)	79,0±7,6	70,7±8,8	42,9±12,6
II	5 (12,5)	66,6±27,2	66,6±27,2	—
III	3 (7,5)	—	—	—
Вид лечения:				
хирургический	9 (22,5)	33,3±16,6	33,3±16,6	—
химиотерапевтический	1 (2,5)	—	—	—
комбинированный	18 (45)	61,1±11,8	38,8±11,8	11,1±7,6
комплексный	12 (30)	75,0±13,0	50,0±15,0	25,0±13,0

Примечание. В скобках — процент.

Метастазы в регионарные лимфатические узлы после лечения появились у 14 (43,7 %) больных. Из них у 11 в дальнейшем обнаружены отдаленные метастазы. Только гематогенные метастазы после лечения выявлены у 3 (7,5 %) больных.

Все 40 больных прослежены в сроки от 1 до 15 лет после лечения, в том числе 3 года — 23, 5 лет — 16, 10 лет — 4, 15 лет — 1 больной.

Мы проанализировали выживаемость больных с первично-множественной меланомой в зависимости от пола, возникновения меланомы на фоне невуса или на интактной коже, синхронного или метахронного развития опухоли, клинической стадии болезни, а также от вида проведенного лечения. Расчет выживаемости во всех группах больных проводился по таблице дожития, результаты которого представлены в табл. 2.

Анализ выживаемости больных в зависимости от пола показал, что она была выше у женщин по сравнению с мужчинами, однако достоверные различия выявлены только к 3-летнему сроку наблюдения. Также выявлена достоверно высокая 3-летняя выживаемость при метахронных опухолях по сравнению с синхронным развитием ее. Не выявлены достоверные различия в выживаемости при сравнении больных, у которых меланома возникла на фоне невуса и на интактной коже, а также больных с I и II клиническими стадиями заболевания. Рассматривая выживаемость больных в зависимости от вида проведенного лечения, мы должны отметить, что 3, 5 и 10-летняя выживаемость была выше у больных, которым проведено комбинированное и комплексное лечение, по сравнению с больными, которые получили только хирургическое лечение, однако различия оказались статистически недостоверными. Отсутствие достоверных различий у этих больных можно связать, по всей вероятности, с небольшим количеством наблюдений в сравниваемых группах.

Несмотря на вышеизложенное, методом выбора при этом заболевании оставались комплексные методы лечения, включающие широкое иссечение опухолей с последующей профилактической химио- и иммунотерапией, где 3-летняя выживае-

мость была равна 75,0±13,0 %. Независимо от вида проведенного лечения при I стадии заболевания у больных с первично-множественной меланомой кожи выживаемость в 3, 5 и 10-летние сроки наблюдения составила 79,0±7,6, 70,7±8,8, 42,9±12,6 % соответственно, медиана — 99,0±26,8 мес, она была выше во все сроки наблюдения по сравнению с выживаемостью больных с первичной меланомой кожи — 65,0±1,4, 48,7±1,1 и 35,8±1,3 %, медиана — 57,1±3,8 мес, однако достоверные различия между ними выявлены при изучении только 5-летней выживаемости ($p<0,05$) (рис. 4).

Всего из 40 больных с первично-множественными меланомами кожи после лечения остались в живых 23 (57,5 %) пациента, в том числе 9 (50 %) мужчин и 14 (63,6 %) женщин, из них одна с признаками заболевания. 1 больной, получавший только химиотерапию, прожил 9 мес. Умерли 17 (42,5 %) больных, в том числе в течение 3 лет — 10, до 5 лет — 4, до 10 лет — 2, 1 больной умер спустя 20 лет. У 16 больных

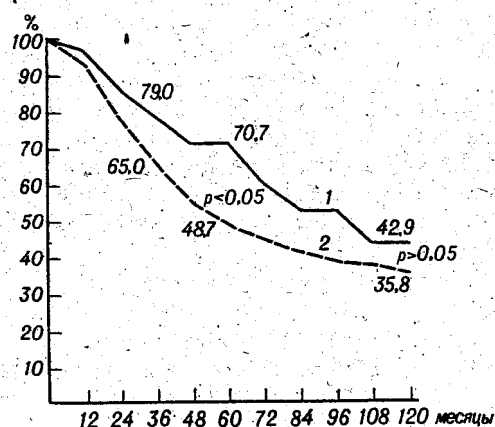


Рис. 4. Выживаемость больных первично-множественной и первичной меланомой кожи в I клинической стадии заболевания.

Сплошная линия — первично-множественная меланома (32 больных), прерывистая — первичная (2438 больных).

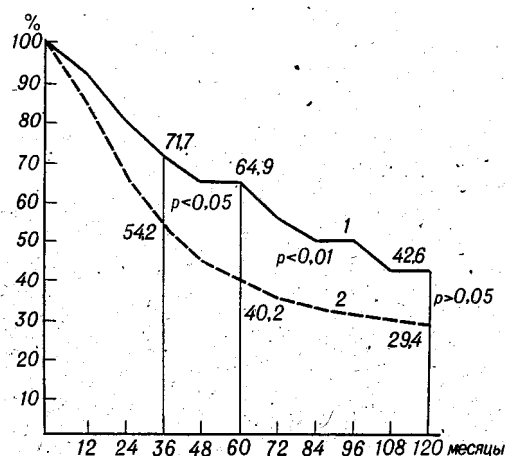


Рис. 5. Общая выживаемость больных первичной и первично-множественной меланомой кожи.

Сплошная линия — первично-множественная меланома (40 больных), прерывистая — первичная (3198 больных).

смерть наступила от прогрессирования заболевания, у 1 — по другой причине.

Общая 3-, 5- и 10-летняя выживаемость у больных с первично-множественной меланомой кожи составила $71,7 \pm 7,6$, $64,9 \pm 8,2$ и $42,6 \pm 11,0$ % соответственно, медиана $96,5 \pm 30,4$ мес; она была выше по сравнению с выживаемостью больных первичной меланомой кожи — $54,2 \pm 0,9$, $40,2 \pm 1,0$ и $29,4 \pm 1,0$ %, медиана — $41,5 \pm 1,8$ мес. Различия в 3- и 5-летней выживаемости и по медиане статистически достоверны ($p < 0,05$ и $p < 0,001$) (рис. 5).

Таким образом, проведенный нами статистический анализ показал, что прогноз и выживаемость у больных с первично-множественными меланомами кожи не хуже, а даже несколько лучше, чем у больных с первичной меланомой.

Высокую выживаемость при первично-множественных меланомах можно объяснить тем, что здесь чаще, чем при первичных меланомах, встречаются поверхностно-распространенная форма опухоли, выраженная лимфоидно-плазмочитарная инфильтрация, I—II уровень инвазии и толщина опухоли менее 1,5 мм.

Выводы. 1. Первично-множественные меланомы кожи на основании анализа 3634 историй болезни за 15-летний период наблюдались у 1,1 % больных. Заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин преимущественно в возрасте от 40 до 60 лет.

2. Наиболее часто (77,5 %) встречаются по две опухоли. Чаще всего опухоли локализируются на туловище (44,6 %) и нижних конечностях (31,5 %).

3. При первично-множественных меланомах кожи с одинаковой частотой встречаются как синхронные, так и метасинхронные опухоли, однако у мужчин преобладает (72,2 %) синхронное, а у

женщин (68,2 %) — метасинхронное развитие опухолей ($p < 0,01$).

4. Синхронные опухоли чаще (90 %) локализуются на одном, а метасинхронные (80 %) — на различных анатомических участках тела ($p < 0,001$). Синхронные опухоли возникают преимущественно (90 %) на интактной коже, метасинхронные (90 %) — на фоне невуса ($p < 0,0001$).

5. Выживаемость при первично-множественных меланомах выше у женщин и у больных с метасинхронным развитием опухолей ($p < 0,05$).

6. Прогноз при первично-множественных меланомах относительно благоприятный. Общая 3-летняя выживаемость больных после лечения составила $71,7 \pm 7,6$ %; 5-летняя — $64,8 \pm 8,2$ % и 10-летняя — $42,6 \pm 11,0$ %, медиана выживаемости равна $96,5 \pm 30,4$ мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Р. И., Анисимов В. В. и др. // *Вопр. онкол.* — 1980. — № 11. — С. 79—83.
2. Иконописов Р., Киров С. М. и др. *Пигментные опухоли.* — София, 1977. — С. 142—144.
3. Романова О. А., Жуков В. М. и др. // *Хирургия.* — 1977. — № 2. — С. 62—65.
4. Beardmore G. L., Davis N. C. // *Arch. Derm.* — 1975. — Vol. 111, N 5. — P. 603—609.
5. Braun F. O., Schmaechel Ch. // *Munch. med. Wschr.* — 1981. — Vol. 123, N 50. — P. 1927—1932.
6. Fasano D., Tirone L. D. et al. // *Croh. derm.* — 1982. — Vol. 13, N 6. — P. 707—711.
7. Jackson R. // *Cancer J. Surg.* — 1984. — Vol. 27, N 6. — P. 533—535.
8. Kellokumpu-Lehtinen P. et al. // *J. exp. clin. Cancer Res.* — 1985. — Vol. 4, N 1. — P. 91—96.
9. Magnin P. H., Casas J. G. et al. // *J. Derm. Surg. Oncol.* — 1983. — Vol. 9, N 4. — P. 309—313.
10. Prade M., Bognel C. et al. // *Sem. hop. (Paris).* — 1979. — Vol. 55, N 22—30. — P. 1312—1316.
11. Tullis G. D., Lynde C. W. et al. // *J. Amer. Acad. Derm.* — 1984. — Vol. 11, Suppl. — P. 364—367.
12. Schwartz R. A., Fox M. D. et al. // *Arz. Med.* — 1980. — Vol. 37, N 8. — P. 554—556.

Поступила 24.04.90

PRIMARY MULTIPLE SKIN MELANOMAS

N. N. Trapeznikov, Sh. R. Khasanov

Primary multiple skin melanomas were detected in 40 out of 3634 patients (1,1 %) with skin melanoma including 18 (45 %) males and 22 (55 %) females. The pattern of patients' survival was analysed according to: sex, synchronous of metachronous tumor development, melanoma arising against the background of nevus or on intact skin, clinical stage of disease and the type of treatment given. The synchronous development of tumors occurred more frequently in males while metachronous, in females. Synchronous tumors are located more frequently in one anatomical site whereas metachronous, on various anatomical sites of the body. Synchronous tumors predominantly arise on intact skin whereas metachronous, against the background of nevus. Statistically significantly high 3-year survival has been detected in women and in patients with metachronous development of tumors. The prognosis for primary multiple melanomas is relatively favourable. Total 3-year survival after treatment was $71,7 \pm 7,6$ %, 5-year survival was $64,8 \pm 8,2$ %, and 10-year survival was $42,6 \pm 11,0$ %, the median survival being $96,5 \pm 30,4$ %.