

Мария Игоревна Курдина¹, Наталья Николаевна Виноградова²,
Елена Дмитриевна Ланцман³

РОЛЬ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С РАДИКАЛЬНО ИЗЛЕЧЕННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

¹ Проф., д. м. н., заведующая отделением дерматологии ГМУ УДП РФ
(121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15)

² Д. м. н., заведующая канцер-регистром ГМУ УДП РФ
(121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15)

³ Студентка 6 курса факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова
(119192, РФ, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5)

Адрес для переписки: 121359, РФ, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15,
ФГУ ЦКБ УД Президента РФ, Курдина Мария Игоревна; e-mail: kmi@cch.pmc.ru

Проанализированы результаты длительного наблюдения 355 больных с радикально излеченной меланомой кожи. У 50 (14%) больных, излеченных от меланомы кожи, диагностированы первично-множественные злокачественные опухоли: базальноклеточный рак кожи, рак молочной железы, рак предстательной железы и опухоли желудочно-кишечного тракта. У 20 (40%) больных первично-множественные злокачественные опухоли диагностированы через 6 лет и более после лечения по поводу меланомы кожи, что свидетельствует о необходимости длительного наблюдения (более 5 лет) больных с радикально излеченной меланомой кожи.

Ключевые слова: меланома кожи, первично-множественные злокачественные опухоли.

Среди всех злокачественных новообразований кожи меланома (МК) занимает особое место. Ее доля в структуре заболеваемости составляет не более 10% от всех форм злокачественных новообразований кожи, однако 80% заболевших МК умирают [1]. За последние 10 лет в мире повсеместно растет заболеваемость МК [2], но вместе с тем улучшается уровень диагностических и лечебных медицинских возможностей. Ранняя диагностика и радикальное лечение значительно улучшили в последнее время выживаемость больных МК [3]. Благодаря этому появилась возможность проанализировать частоту возникновения других первичных опухолей у больных с радикально излеченной МК [4—6].

Феномен первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) по настоящее время остается одним из наименее изученных. Несмотря на попытки изучения МК в составе ПМЗО [7—9], не ясно, какие новообразования и через какой срок следует ожидать у таких больных. Отчасти это связано с тем, что больные, леченные по поводу МК, наблюдаются онкологом только в течение 5 лет и, как правило, только по поводу МК. Длительное наблюдение больных с радикально излеченной МК позволит создать алгоритм обследования таких

пациентов при диспансеризации в целях раннего выявления опухолей других локализаций.

Целью данной работы явилась оценка результатов длительного наблюдения больных с радикально излеченной МК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 355 пациентов, наблюдавшихся в ГМУ УДП РФ с 1978 по 2006 г. с подтвержденным диагнозом радикально излеченной МК. В этой группе у 50 больных (24 мужчин и 26 женщин) выявлены ПМЗО. Средний возраст пациентов составил 60,8 года. Информация о больных получена из базы данных канцер-регистра Медицинского центра. После предварительной обработки данные импортировали в программный комплекс STATISTICA 5.5., с помощью которого были получены приведенные ниже таблицы частот и диаграммы. Для определения связи между признаками использовался критерий согласия Пирсона (χ^2).

Наибольшее число заболевших ПМЗО мужчин (14; 58,3%) находилось на седьмом и восьмом десятилетиях жизни, а женщин (10; 38,5%) — на шестом (рис. 1). Средний возраст мужчин составил 64,7 года, женщин — 57,3 года.

Преимущественная локализация МК у мужчин и женщин, заболевших ПМЗО, была различна (рис. 2). У 13

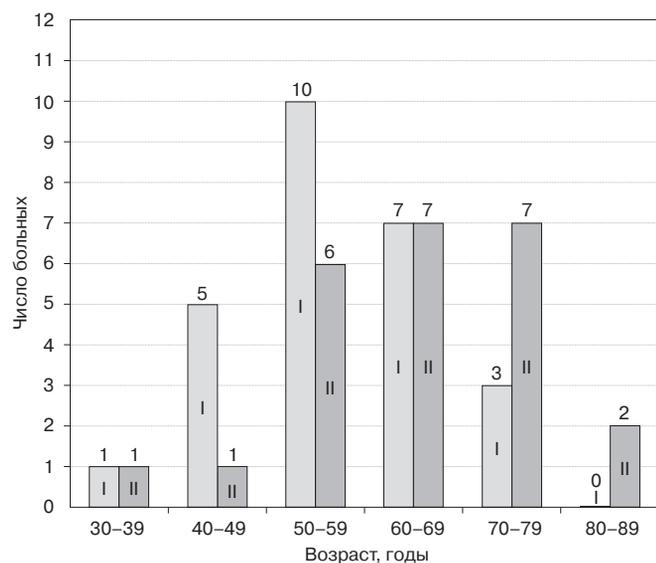


Рисунок 1. Распределение больных ПМЗО с излеченной МК по полу и возрасту (n = 50). I — женщины; II — мужчины.

(54,2%) мужчин МК располагалась на туловище, а у 19 (73,1%) женщин — на конечностях. Чаще всего МК туловища встречалась в области спины (14; 77,7%), реже — на передней грудной стенке (3; 16,7) и в области лобка (1; 5,6%). При МК конечностей 13 (48,1%) располагались на верхних конечностях и 14 (51,9%) — на нижних.

У 6 (12%) пациентов с ПМЗО стадия МК не установлена, потому что хирургическое лечение проводилось вне ГМУ УДП РФ и, как правило, пациенту не предоставлялась информация о собственном заболевании. Радикальное хирургическое лечение МК проведено 29 (58%) пациентам на I стадии, 8 (16%) — на II и 7 (14%) — на III.

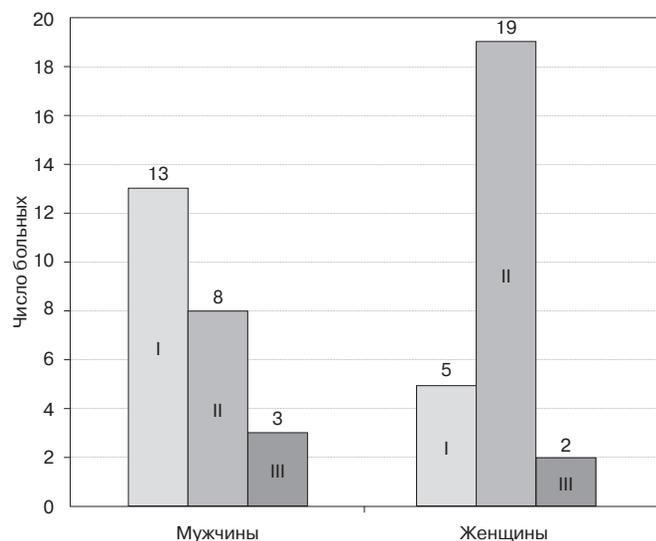


Рисунок 2. Распределение больных ПМЗО с излеченной МК в зависимости от локализации МК (n = 50). I — туловище; II — конечности; III — голова и шея.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 50 (14%) из 355 больных МК диагностированы ПМЗО. Все пациенты находились на диспансерном наблюдении, в течение которого у них зарегистрирована 71 опухоль, хронологически возникшая одновременно или после радикально излеченной МК. У 39 больных выявлена одна опухоль, у 7 — две, у 2 — три, у одного — 4 и у одного — 7 опухолей. У 11 (22%) больных ПМЗО диагностированы одновременно с МК, у 19 (38%) — в течение 5 лет после излечения МК. У 20 (40%) пациентов между лечением МК и выявлением второй опухоли прошло более 6 лет. Нозологическая принадлежность ПМЗО представлена в табл. 1.

Наиболее частым вторым новообразованием являлся базальноклеточный рак кожи (БКРК) — 29 (40,9%) опухолей. У 12 (24%) пациентов возникла одна, у 2 (4%) — две метакхронные и у 3 (6%) — более трех метакхронных опухолей. У одного больного было 7 метакхронных БКРК, развившихся на разных участках кожного покрова.

В наблюдаемой группе с ПМЗО на втором месте по частоте возникновения находился рак молочной железы у женщин и рак предстательной железы у мужчин — 7 (9,9%) и 7 (9,9%) опухолей соответственно.

У больных, излеченных от МК, были диагностированы 9 (12,7%) новообразований желудочно-кишечного тракта, причем 5 (7,1%) из них приходились на долю рака желудка и 4 (5,6%) — на долю рака толстой кишки. Реже встречались другие опухоли: рак тела и шейки матки — у 4 (5,6%), вторая первичная МК — у 3 (4,2%), рак почки — у 2 (2,8%), миелобластный лейкоз — у 2 (2,8%) больных. Такие опухоли, как хронический миелолейкоз, множественная миелома, лимфосаркома, рак щитовидной железы, рак легкого, плоскоклеточный рак кожи, рак надпочечника и рак гортани, диагностированы по одной (1,4%).

Данные о распределении ПМЗО по возрасту больных с излеченной МК представлены в табл. 2. Реже всего опухоли после излеченной МК регистрировались в группе больных в возрасте 80—89 лет — 2 (2,8%) новообразования, чаще — в группе больных в возрасте 50—59 лет. На возрастную группу 50—59 лет пришлось 27 (37,9%) из всех выявленных новообразований. Чаще выявляли БКРК.

Нозологическая принадлежность ПМЗО у больных с излеченной МК в зависимости от локализации меланомы представлена на рис. 3.

При любом расположении МК (голова и шея, туловище, конечности) максимально часто возникал БКРК. Стоит отметить, что рак молочной железы (7; 9,9%) развивался исключительно у пациентов с локализацией МК в области конечностей. Однако достоверной связи между локализацией МК и развитием злокачественных новообразований у больных с радикально излеченной МК не выявлено ($\chi^2 = 1,32$; $p > 0,05$). Такой результат может быть связан с тем, что у женщин МК чаще всего встречается в области нижних конечностей [10] и большее количество опухолей молочной железы диагностируется именно в этой группе.

В анализ зависимости между локализацией ПМЗО и стадией, на которой была выявлена МК, вошли только 44 (88%) больных, так как у остальных стадия заболевания

Таблица 1
ПМЗО у больных с радикально излеченной МК (n = 71)

| Локализация | Число опухолей | | | | | |
|-----------------------------|----------------|------|---------|------|---------|------|
| | всего | | мужчины | | женщины | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| БКРК | 29 | 40,9 | 22 | 59,5 | 7 | 20,6 |
| Рак молочной железы | 7 | 9,9 | 0 | 0 | 7 | 20,6 |
| Рак предстательной железы | 7 | 9,9 | 7 | 18,9 | 0 | 0 |
| Рак желудка | 5 | 7,1 | 2 | 5,4 | 3 | 8,9 |
| Рак толстой кишки | 4 | 5,6 | 0 | 0 | 4 | 11,9 |
| Рак тела и шейки матки | 4 | 5,6 | 0 | 0 | 4 | 11,9 |
| МК | 3 | 4,2 | 2 | 5,4 | 1 | 2,9 |
| Рак почки | 2 | 2,8 | 1 | 2,7 | 1 | 2,9 |
| Острый миелобластный лейкоз | 2 | 2,8 | 1 | 2,7 | 1 | 2,9 |
| Хронический миелолейкоз | 1 | 1,4 | 0 | 0 | 1 | 2,9 |
| Множественная миелома | 1 | 1,4 | 1 | 2,7 | 0 | 0 |
| Лимфосаркома | 1 | 1,4 | 0 | 0 | 1 | 2,9 |
| Рак щитовидной железы | 1 | 1,4 | 0 | 0 | 1 | 2,9 |
| Рак легкого | 1 | 1,4 | 0 | 0 | 1 | 2,9 |
| Плоскоклеточный рак кожи | 1 | 1,4 | 0 | 0 | 1 | 2,9 |
| Рак надпочечника | 1 | 1,4 | 0 | 0 | 1 | 2,9 |
| Рак гортани | 1 | 1,4 | 1 | 2,7 | 0 | 0 |
| Всего | 71 | 100 | 37 | 100 | 34 | 100 |

не установлена. Результаты этого анализа представлены на рис. 4. Больные, у которых радикальное лечение МК проводилось на I стадии заболевания (всего 34 больных), подвержены развитию БКРК — 9 (26,5%), рака предстательной железы — 4 (11,9%), рака молочной железы — 6 (17,6%), рака желудка — 3 (8,8%), рака толстой кишки — 4 (11,9%), рака тела и шейки матки — 2 (5,9%).

У пациентов, леченных по поводу II (9 больных) и III (7 больных) стадии МК, также доминировал БКРК, выявленный в 4 (44,4%) и 3 (42,9%) случаях соответственно.

Связь между развитием ПМЗО у больных с МК в анамнезе и стадией МК, на которой проводилось хирургическое лечение, статистически не доказана ($\chi^2 = 0,88$; $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость МК и смертность от нее неуклонно растут во всем мире [2; 11—15]. Однако в последнее время наблюдается тенденция к росту выживаемости больных с этой патологией [3], что привело к возможности длительного наблюдения в некоторых странах Европы и Северной Америки. Было установлено, что у пациентов, излеченных от МК, чаще, чем в обычной популяции, диагностируют второе онкологическое заболевание [5; 6; 9]. Между тем остается много спорных и нерешенных вопросов этой актуальной проблемы. Нет единого мнения о том, какие злокачественные опухоли наиболее часто сочетаются с МК.

Так, у 1605 (8%) из 20 354 больных МК, зарегистрированных в Шведском регистре рака, была выявлена вторая первичная опухоль, что в 1,5 раза выше, чем в обычной популяции (у 11 095 человек) [5]. В США в медицинском центре Университета Индианы нежные опухоли были выявлены у 6,2% больных, ранее излеченных от МК [6]. В исследованной нами группе больных другие опухоли обнаружены у 50 (14%) из 355 пациентов. Увеличенное по сравнению с другими исследованиями число выявленных новообразований, вероятно, может быть связано с тем, что наши пациенты находились на постоянном длительном диспансерном наблюдении, которое позволяло выявить большее число опухолей [16].

По мнению большинства зарубежных авторов, риск возникновения второй первичной опухоли максимален у пациентов моложе 60 лет [5; 7; 8; 17; 18]. Результаты нашей работы согласуются с этими данными: максимальное количество новообразований (27—37,9%) выявлено у больных МК в анамнезе в возрасте 50—59 лет. F. Levi и соавт. (1997) наиболее часто в данной группе больных диагностировали вторую первичную МК и немеланомные опухоли кожи. По нашим данным, чаще всего это был БКРК — 15 (21,1%) новообразований; вторая первичная МК возникала довольно редко — одна (1,4%) опухоль.

Работы, проведенные J. Wolff и соавт. (2000) в Германии и M. Shmidt-Wendtner и соавт. (2001) в Лондоне, позволили выявить, что, помимо опухолей кожи, у больных с МК в анамнезе повышен риск развития рака почки, молочной железы, легких, поджелудочной железы и опухолей желудочно-кишечного тракта [4; 9; 18; 19]. По нашим данным, среди опухолей некожной локализации на первом месте по заболеваемости у женщин (26 больных) был рак молочной железы, диагностированный у 7 (26,9%) пациенток, у мужчин — рак предстательной железы, диагностированный у 7 (29,2%) пациентов. На втором месте находились опухоли желудочно-кишечного тракта, выявленные у 9 (18%) больных — у 7 (26,9%) женщин и у 2 (8,3%) мужчин.

Группа израильских исследователей M. Gutman, A. Snaan, M. Inbar (1991) показала, что такие факторы,

Таблица 2

Локализация ПМЗО в зависимости от возраста больного (n = 71)

| Локализация | Возраст, годы | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------|-----|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-----------|-----|
| | 30–39 | | 40–49 | | 50–59 | | 60–69 | | 70–79 | | 80–89 лет | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| БКРК | 3 | 4,2 | 1 | 1,4 | 15 | 21,1 | 3 | 4,2 | 7 | 9,9 | — | — |
| Рак молочной железы | 1 | 1,4 | 1 | 1,4 | 4 | 5,6 | 1 | 1,4 | — | — | — | — |
| Рак предстательной железы | — | — | — | — | — | — | 3 | 4,2 | 2 | 2,9 | 2 | 2,8 |
| Рак желудка | — | — | 1 | 1,4 | — | — | 3 | 4,2 | 1 | 1,4 | — | — |
| Рак толстой кишки | — | — | 1 | 1,4 | 2 | 2,8 | 1 | 1,4 | — | — | — | — |
| Рак тела и шейки матки | — | — | 1 | 1,4 | 2 | 2,8 | — | — | 1 | 1,4 | — | — |
| МК | — | — | — | — | 1 | 1,4 | 2 | 2,8 | — | — | — | — |
| Рак почки | — | — | — | — | 1 | 1,4 | 1 | 1,4 | — | — | — | — |
| Острый миелобластный лейкоз | — | — | — | — | — | — | 1 | 1,4 | 1 | 1,4 | — | — |
| Хронический миелолейкоз | — | — | 1 | 1,4 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Множественная миелома | — | — | — | — | — | — | 1 | 1,4 | — | — | — | — |
| Лимфосаркома | — | — | — | — | 1 | 1,4 | — | — | — | — | — | — |
| Рак щитовидной железы | — | — | 1 | 1,4 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Рак легкого | — | — | 1 | 1,4 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Плоскоклеточный рак кожи | — | — | — | — | 1 | 1,4 | — | — | — | — | — | — |
| Рак надпочечника | — | — | — | — | — | — | 1 | 1,4 | — | — | — | — |
| Рак гортани | — | — | — | — | — | — | — | — | 1 | 1,4 | — | — |
| Всего | 4 | 5,6 | 8 | 11,2 | 27 | 37,9 | 17 | 23,8 | 13 | 18,4 | 2 | 2,8 |

как локализация первоначальной МК, уровень инвазии и стадия заболевания, не влияют на риск возникновения других первичных новообразований [17]. Полученные нами данные также доказывают, что развитие ПМЗО у больных с МК в анамнезе не зависит от стадии заболевания и локализации МК ($\chi^2 = 1,32$ и $0,88$; $p > 0,05$).

Как правило, больные МК после радикального излечения наблюдаются онкологом только в течение 5 лет. Однако, по нашим данным, у 20 (40%) больных ПМЗО диагностированы через 6 лет и более после радикально излеченной МК, что свидетельствует о необходимости дли-

тельного наблюдения больных с радикально излеченной МК. Поскольку 30 (42,3%) вторых первичных новообразований у этих больных приходилось на опухоли кожи, целесообразно совместное наблюдение дерматологом и онкологом. Чрезвычайно важным является обучение пациентов самообследованию для выявления МК, что доказано А. Uliasz и соавт. (2007), которые установили следующее: глубина инвазии второй первичной МК у больных, перенесших МК, значительно меньше первоначальной, т. е. диагноз второй МК поставлен на более ранней, лучше поддающейся лечению стадии [20].

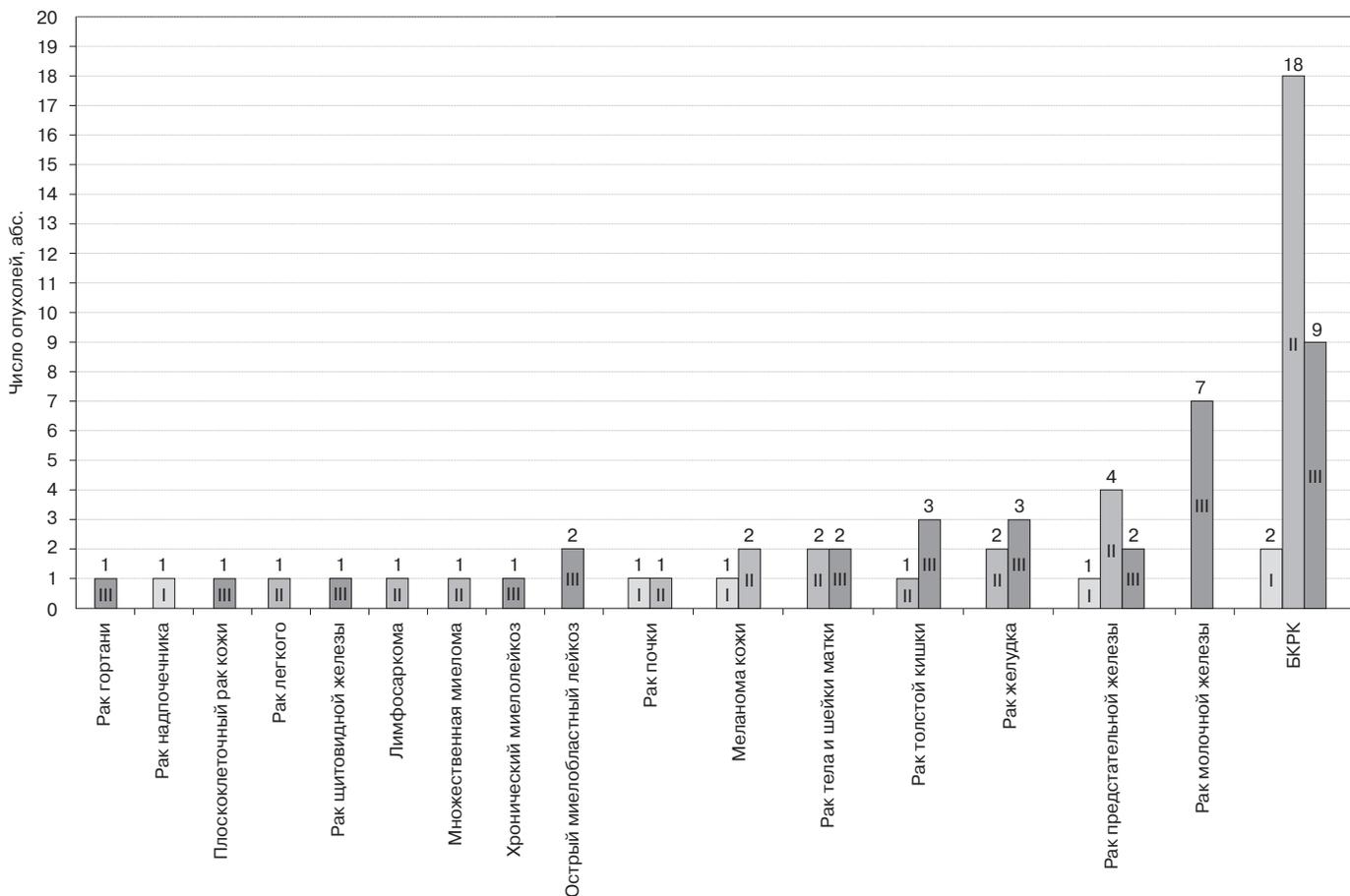


Рисунок 3. Локализация ПМЗО в зависимости от локализации МК. I — голова и шея; II — туловище; III — конечности.

ВЫВОДЫ

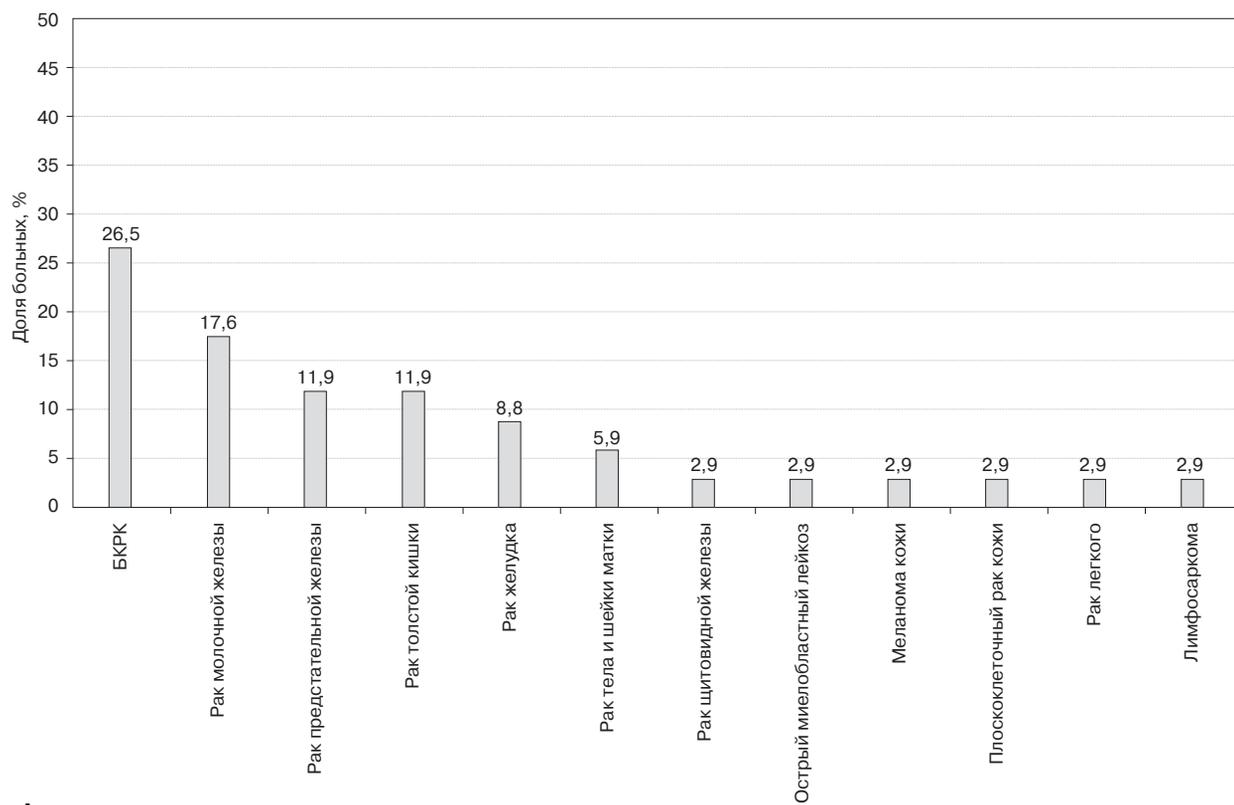
Наиболее часто у больных, леченных по поводу МК, развивается БКРК, рак молочной железы у женщин и рак предстательной железы у мужчин.

Всем больным с радикально леченной МК, независимо от локализации МК и стадии заболевания, на которой проводилось лечение, показано длительное наблюдение (5—10 лет) онкологом и дерматологом для своевременной диагностики и успешного лечения ПМЗО.

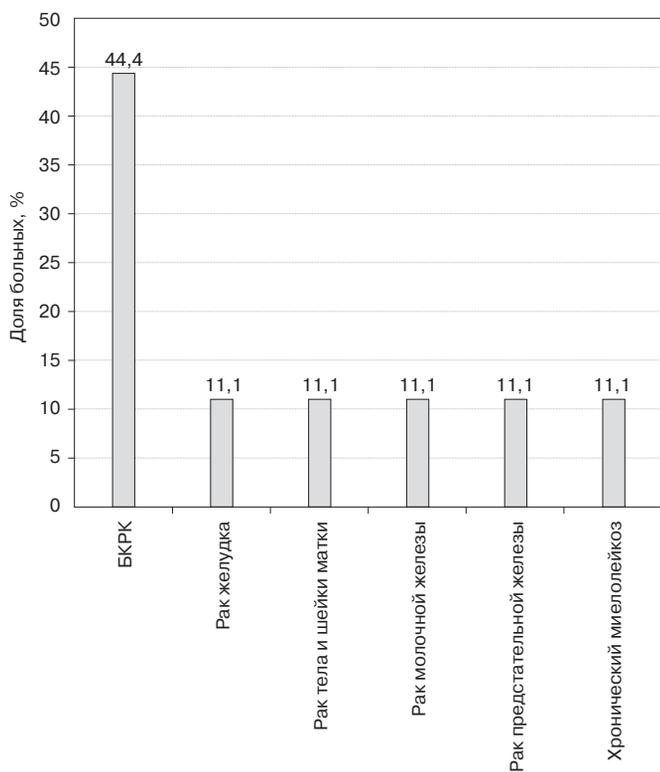
ЛИТЕРАТУРА

1. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М. И. Давыдова. — М.: РЛС, 2005. — 350 с.
2. Lens M. B., Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma // Br. J. Dermatol. — 2004. — Vol. 150. — P. 179—185.
3. Eurocare-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 — results and commentary / Sant M., Aareleid T., Berrino F., Bielska Lasota S., Carli P. M., Faivre J., Grosclaude P., Hedelin G., Matsuda T., Moller H., Moller T., Verdecchia A., Capocaccia R., Gatta G., Micheli A., Santaquilani M., Roazzi P., Lisi D. // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 14. — P. 61—118.
4. Melanoma and additional primary cancers / Retsas S., Mothith A., Bell J., Horwood N., Alexander H. // Melanoma Res. — 2000. — Vol. 10. — P. 145—152.
5. Second primary cancers in patients with cutaneous melanoma: a population-based study in Sweden / Wassberg C., Thorn M., Yuen J., Ringborg U., Hakulinen T. // Br. J. Cancer. — 1996. — Vol. 73. — P. 255—259.

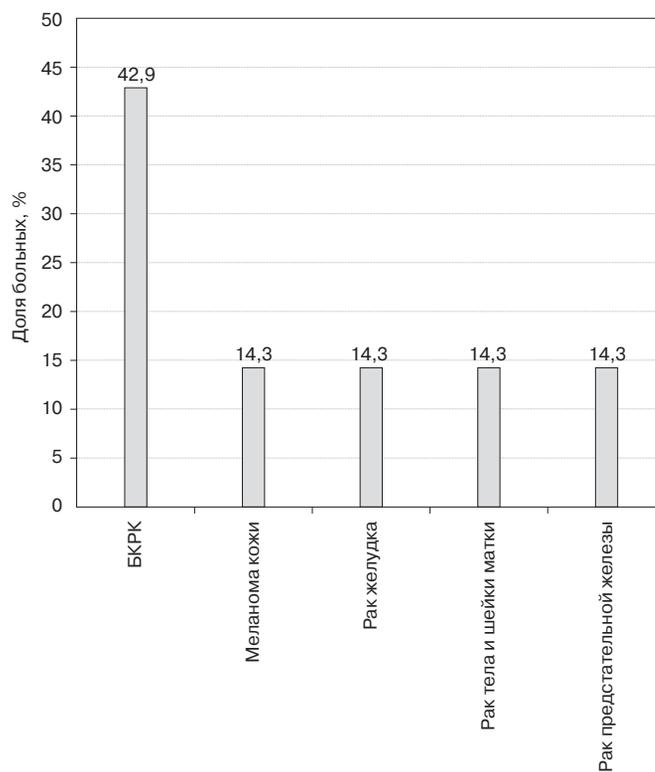
6. The association between malignant melanoma and noncutaneous malignancies / Wu Y. H., Kim G. H., Wagner J. D., Hood A. F., Chuang T. Y. // Int. J. Dermatol. — 2006. — Vol. 45. — P. 529—534.
7. Crocetti E., Carli P. Risk of second primary cancers, other than melanoma, in an Italian population-based cohort of cutaneous malignant melanoma patients // Eur. J. Cancer Prev. — 2004. — Vol. 13. — P. 33—37.
8. Incidence of invasive cancers following cutaneous malignant melanoma / Levi F., La Vecchia C., Randimbison L., Te V. C., Erler G. // Int. J. Cancer. — 1997. — Vol. 72. — P. 776—779.
9. Risk of second primary malignancies in patients with cutaneous melanoma / Schmidt-Wendtner M. N., Baumert J., Wendtner C. M., Plewig G., Volkenandt M. // Br. J. Dermatol. — 2001. — Vol. 145. — P. 981—985.
10. Мерабишвили В. М., Чепик О. Ф. Анализ выживаемости и годичной летальности больных злокачественной меланомой кожи на популяционном уровне // Вопр. онкол. — 2006. — Т. 52. — С. 385—391.
11. Аксель Е. М., Горбачева И. А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в Москве и Санкт-Петербурге в 2005 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 121—135.
12. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2005 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 52—89.
13. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2005 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 90—120.
14. Cancer statistics 2007 / Ahmedin J., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M. J. // CA Cancer J. Clin. — 2007. — Vol. 57. — P. 43—66.
15. Markovic S. N., Erickson L. A., Rao R. D. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening,



А



Б



В

Рисунок 4. Локализация ПМЗО в зависимости от стадии МК.
А. I стадия. **Б.** II стадия. **В.** III стадия.

Prevention, and Diagnosis // Mayo Clin. Proc. — 2007. — Vol. 82. — P. 364—380.

16. Курдина М. И. Оценка эффективности диспансеризации как метода активного выявления меланомы кожи // Клини. мед. — 1992. — № 11. — С. 68—70.

17. Are malignant melanoma patients at higher risk for a second cancer? / Gutman M., Cnaan A., Inbar M., Shafir R., Chaitchik S., Rozin R. R., Klausner J. M. // Cancer. — 1991. — Vol. 1. — P. — 660—665.

18. Wolff J., Wollina U. Second malignancies in melanoma patients in Thuringia // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. — 2000. — Vol. 14. —

P. 479—483.

19. Schenk M., Severson R., Pawlish K. The risk of subsequent primary carcinoma of the pancreas in patients with cutaneous malignant melanoma // Cancer. — 1998. — Vol. 82. — P. 1672—1676.

20. Uliasz A., Lebwohl M. Patient education and regular surveillance results in earlier diagnosis of second primary melanoma // Int. J. Dermatol. — 2007. — Vol. 46. — P. 575—577.

Поступила 14.08.2008

*Maria Igorevna Kurdina¹, Natalia Nikolaevna Vinogradova²,
Elena Dmitrievna Lantsman³*

THE ROLE OF LONG-TERM FOLLOW-UP FOR DETECTION OF PRIMARY MULTIPLE TUMORS IN PATIENTS UNDERGOING CURATIVE TREATMENT FOR CUTANEOUS MELANOMA

¹ MD, PhD, DSc, Professor, MD, Head, Dermatology Department, RF PAD CMD
(15, Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation)

² MD, PhD, DSc, Head, Cancer Registry, RF PAD CMD
(15, Marshala Timoshenko ul., Moscow, 121359, Russian Federation)

³ 6-year Student, Fundamental Medicine Department, M. V. Lomonosov MSU
(31/5, Lomonosovsky pr., Moscow, 119192, Russian Federation)

Address for correspondence: Kurdina Maria Igorevna, RF President AD CCH, 15, Marshala Timoshenko ul.,
Moscow, 121359, Russian Federation; e-mail: kmi@cch.pmc.ru

We have analyzed results of long-term follow-up of 355 patients receiving curative treatment for cutaneous melanoma. 50 (14%) patients cured of cutaneous melanoma presented with primary multiple cancers, such as basal-cell cutaneous carcinoma, breast carcinoma, prostatic carcinoma and gastrointestinal cancers. In 20 (40%) patients primary multiple cancer was detected at 6 years or more after treatment for cutaneous melanoma. Therefore long-lasting (more than 5 years) follow-up is recommended in patients with cured cutaneous melanoma.

Key words: cutaneous melanoma, primary multiple cancer.