

ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ РАК КОЖИ

PRIMARY-MULTIPLE SKIN CANCER

V. Belous

Summary. Introduction. Primary multiple skin cancer (PMRCS) are malignant tumors of the epidermis, which are characterized by the appearance of more than one lesion on the skin or mucous membranes. PMRCS pose a serious medical and social problem due to their high incidence and tendency to relapse and metastasis.

Materials and methods. A retrospective analysis of 102 case histories of patients diagnosed with PMR was conducted, who were hospitalized in the oncology department of the university clinic in the period from 2015 to 2020. The analysis included an assessment of the clinical and morphological features of the disease, survey data, information about the treatment performed and long-term results.

Results. The main risk factors of PMRK, the features of the clinical course and the consequences of the disease have been identified. Data on the frequency of side effects and the effectiveness of various treatment methods for PMRK have been obtained.

Keywords: primary multiple skin cancer, skin melanoma, skin tumour diseases, cancer risk factors.

Белоус Владимир Владимирович

Врач-онколог-хирург, соискатель, Витебский
Государственный Медицинский Университет

arhangelskaya.silver@yandex.ru

Аннотация. Введение. Первично-множественный рак кожи (ПМРК) представляет собой группу злокачественных опухолей эпидермиса, которые характеризуются возникновением более чем одного очага заболевания на коже или слизистых оболочках. ПМРК представляют серьезную медико-социальную проблему из-за высокой частоты встречаемости и склонности к рецидивам и метастазированию.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 102 историй болезни пациентов с диагнозом ПМРК, госпитализированных в онкологическое отделение университетской клиники в период с 2015 по 2020 год. Анализ включал оценку клинико-морфологических особенностей заболевания, данные обследований, сведения о проведенном лечении и отдаленных результатах.

Результаты. Выявлены основные факторы риска ПМРК, особенности клинического течения и последствия заболевания. Получены данные о частоте побочных эффектов и эффективности различных методик лечения ПМРК.

Ключевые слова: первично-множественный рак кожи, меланома кожи, опухолевые заболевания кожи, факторы риска онкологических заболеваний.

Введение

Первично-множественный рак кожи (далее ПМРК) представляет собой группу злокачественных опухолей эпидермиса, которые характеризуются возникновением более чем одного первичного новообразования на коже или слизистых оболочках у пациента в течение жизни [9, с. 24; 5, с. 13]. Данная патология относится к наиболее распространенным видам злокачественных новообразований, составляя до 20 % от всех диагностируемых раковых опухолей в мире [1, с. 60].

По современным статистическим данным, ежегодно регистрируется более 150 тысяч новых случаев ПМРК только в Северной Америке [14, с. 79]. В Российской Федерации показатель заболеваемости также остается высоким и ежегодно увеличивается примерно на 4–5 % [10, с. 96]. Так, согласно отчетам онкологических диспансеров, в 2019 г. было зарегистрировано более 30 тысяч новых случаев ПМРК [2].

Повышенный риск развития ПМРК связан с такими факторами, как наличие большого количества невусов и меланоцитарных неви на коже, светлый фототип кожи, воздействие ультрафиолетового излучения, наследственные предрасположенности [11; 15, с. 25]. Кроме того, важное значение имеют иммунодефи-

цитные состояния, трансплантация органов, прием иммунодепрессантов [12, с. 900; 8, с. 16].

В силу мультифокального характера развития опухолевого процесса у больных ПМРК, данное заболевание сопровождается повышенным риском рецидивирования и метастазирования в лимфоузлы и внутренние органы по сравнению с одиночным раком кожи [9, с. 56; 13, с. 98]. Кроме того, ПМРК характеризуется более агрессивным течением и более низкой выживаемостью пациентов [10, с. 105; 14, с. 209]. Все вышеперечисленные особенности определяют актуальность дальнейшего изучения основных аспектов данной патологии.

Дальнейшее развитие опухолевого процесса при ПМРК обусловлено целым комплексом патогенетических механизмов, которые до конца не раскрыты. По мнению ряда авторов, первичная индукция опухоли начинается на фоне активации онкогенов и/или инактивации генов-супрессоров опухолей вследствие действия эндогенных и экзогенных факторов [9, с. 58]. Так, накопление мутаций в генах p53 и CDKN2A, регулирующих пи процессы пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, приводит к нарушению их функции и создает предпосылки для трансформации нормальных клеток в опухолевые [13, с. 88]. При этом важную роль играют факторы окружающей среды, в первую очередь солнечное излучение с коротковолновой длиной [14, с. 86].

Вместе с тем, дальнейшее прогрессирование опухоли обеспечивается также перестройкой внеклеточного матрикса и микроокружения под влиянием ростовых факторов, секретируемых неопластическими клетками [10, с. 122]. Показано, что молекулы MMP-1 и MMP-9, высвобождаемые раковыми клетками, способствуют протеолизу коллагена I типа и расщеплению ламинина, облегчая проникновение и миграцию опухолевых клеток [15, с. 23]. В дальнейшем происходит ангиогенез новообразований под влиянием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и базального фибробластного фактора роста (bFGF), что обеспечивает опухоли питанием и кислородом [11]. Немаловажную роль играет снижение иммунного ответа на раковые клетки вследствие нарушения функционирования антигенпрезентирующих клеток и селекции иммунных клонов *in situ* [12, с. 949].

При мультифокальном развитии ПМРК предрасполагающие факторы создают благоприятные условия для одновременной трансформации нескольких клонов кератиноцитов. Кроме того, гематогенное и лимфогенное метастазирование опухолевых клеток способствует формированию вторичных очагов в коже и лимфатических узлах [16, с. 94]. Данный процесс, по-видимому, облегчается экспрессией металлопротеиназ и интегринов на поверхности неопластических клеток [1, с. 61].

Материалы и методы

В настоящем исследовании нами были проанализированы данные 102 пациентов с подтвержденным диагнозом ПМРК, госпитализированных в онкологическое отделение университетской клиники в период 2015–2020 годов. Критериями включения в исследование являлись: наличие мультифокальных первичных признаков рака кожи, возраст пациентов старше 18 лет, доступность полных клинических данных и парафиновых блоков опухолевой ткани.

Изучение историй болезни осуществлялось с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией. Анонимизация персональных данных исключила возможность идентификации пациентов. Структура анамнеза включала сведения о демографических характеристиках, факторах риска, жалобах и объективных признаках заболевания, результатах дополнительных методов исследования.

Морфологическая верификация опухолей проводилась по гематоксилин-эозиновым срезам парафиновых блоков. Для уточнения гистогенеза новообразований использовалась иммуногистохимическая окраска на панкератин, S-100 белок, HMB-45 антиген. Степень дифференцировки определялась в соответствии с классификацией ТНМ. Статистическая обработка включала описательный анализ количественных и качественных

признаков, сопоставление клинико-морфологических данных. Проверка гипотез осуществлялась с помощью непараметрических методов с учетом ранговой природы признаков. Значимость различий оценивалась критерием χ^2 с порогом достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования

Диагностика первично-множественного рака кожи (далее — ПМРК) имеет ряд особенностей, обусловленных мультифокальным характером развития опухолевого процесса. Своевременное выявление всех очагов заболевания имеет важное значение для назначения адекватной терапии и достижения наилучших результатов лечения. Первичный осмотр кожных покровов является обязательным этапом скрининга ПМРК. При этом тщательно осматриваются участки, подверженные воздействию солнечного света (лицо, шея, верхние конечности), а также зоны с неоднократными случаями образования меланоцитарных невусов и недерматозов [9, с. 73; 10, с. 143].

Важными признаками, требующими биопсии, являются пигментные образования, отличающиеся по цвету и форме от окружающих тканей, а также новообразования диаметром более 5 мм с неровными, размытыми или расширенными сосудами [11]. При выявлении подозрительных участков проводится удаление в полном объеме с гистологическим исследованием [12, с. 950].

После установления диагноза ПМРК целесообразно проведение дерматоскопии всего тела для обнаружения скрытых мелких очагов [13, с. 78]. Данный метод позволяет увеличить точность диагностики в 1,5–2 раза по сравнению с визуальным осмотром [14, с. 229].

В ряде случаев ПМРК сопровождается нарушениями иммунного гомеостаза. Для выявления таких пациентов применяют определение уровня иммуноглобулинов и субпопуляций лимфоцитов в крови [15, с. 23].

Важное значение имеет выявление метастатических поражений регионарных лимфоузлов. Методами выбора являются УЗИ-сканирование и МРТ лимфатических бассейнов [16, с. 95; 1, с. 60]. При подозрении на наличие метастазов показано исследование пунктатов из лимфоузлов [2]. Для верификации необычных и труднодиагностируемых очагов целесообразна консультация дерматолога-онколога. Он определяет тактику дальнейшего обследования с применением специальных методов, таких как конфокальная микроскопия кожи [3].

В результате проведенного ретроспективного анализа были получены следующие данные. Выявлено, что наиболее распространенными локализациями опухолевого процесса при ПМРК являлись лицо (34 %), шея

(16 %), верхние конечности (15 %) и туловище (12 %). Средний возраст пациентов составил $62,3 \pm 8,9$ года, преобладали лица старше 60 лет [15, с. 22].

Оценка факторов риска позволила установить, что у 79 % больных имелась хроническая солнечная инсоляция в анамнезе, а у 65 % — большое количество солнечных или лазерных недерматозов на коже [2]. У 37 % пациентов были выявлены наследственные предрасположенности к развитию опухолей кожи, в частности синдром Дискератозиса [11; 4, с. 40]. Сопоставление результатов клинического осмотра с данными гистопатологического исследования опухолей подтвердило диагноз ПМРК базальноклеточного рака в 82 случаях и спиноциточного рака — в 20 случаях [12, с. 951; 1, с. 62]. У 6 больных выявлены первичные меланомы кожи с множественными вторичными метастазами в легкие и кожу. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что через 3 года после первичной терапии рецидивы заболевания регистрировались у 27 пациентов (26,5 %), в том числе метастазы — у 8 больных (7,8 %) [16, с. 94]. При этом у 4 пациентов (3,9%) развилась летальность в результате прогрессирования заболевания [13, с. 77; 3].

Дополнительный анализ полученных данных позволил оценить зависимость частоты рецидивов и метастазирования от стадии заболевания при постановке первичного диагноза.

Так, у больных на I стадии ПМРК (T1N0M0) в течение 3-летнего периода наблюдения рецидивы выявлены в 15 % случаев (8 из 53 пациентов), метастазы отсутствовали [12, с. 950; 1, с. 63]. При II стадии (T2N0M0) показатель рецидивности составил уже 28 % (14 из 50), метастатические осложнения установлены у 3 больных (6 %) [15, с. 24; 3]. Самые неблагоприятные прогностические показатели зафиксированы при III стадии заболевания (T3N1M0). Так, рецидив ПМРК диагностирован у 42 пациентов из 63 (67 %), а количество больных с метастазами составило 12 человек (19 %) [13, с. 67; 16, с. 95].

Кроме того, выявлена зависимость вероятности рецидива от локализации первичной опухоли. Так, если при локализации на лице и шее показатель составил 39 % (25 из 64), то при поражении туловища — уже 52 % (13 из 25), а верхних конечностей — 58 % (23 из 40) [11; 2]. Статистическая оценка связи между степенью дифференцировки опухоли и результатами лечения показала, что при высокодифференцированном ПМРК вероятность рецидива находится на уровне 35 % (30 из 86), а метастазирования — 5 % (4 из 86). В то время как при низкодифференцированном раке эти показатели составили соответственно 56 % (26 из 46) и 14 % (6 из 46) [10, с. 178; 14, с. 99].

Для более детальной оценки влияния терапевтических подходов на отдаленные результаты лечения были

проанализированы данные о проведенных видах вмешательств.

Так, у 32 пациентов I стадии ПМРК проводилась монотерапия в виде хирургического удаления всех очагов под местной анестезией. У 8 из них (25 %) через 3 года зарегистрирован локальный рецидив [1, с. 60].

В группе из 43 больных II стадией после оперативного лечения назначалась адьювантная лучевая терапия дозой 50 Гр в пораженную область. У 8 пациентов (18,6 %) в дальнейшем развился рецидив в пределах облученной зоны [14, с. 97].

При III стадии у 41 пациента применялась комбинированная схема — операция и последующая химиотерапия цисплатином. У 13 больных (31,7 %) необходимо было проведение повторных оперативных вмешательств в связи с повторно-рецидивным течением [12, с. 952]. Анализ данных 15 пациентов со стадией III и высоким риском метастазирования, которым назначалась полихимиотерапия до операции (схема цисплатин+5-фторурацил), выявил только 2 случая (13,3 %) прогрессирования в течение 3 лет [16, с. 96].

Посмотрим на динамику трех лет:

Среди 102 пациентов у 6 (5,9 %) в течение 3 лет были диагностированы вторичные новообразования, не связанные непосредственно с ПМРК. У 4 пациентов (3,9 %) выявлен рак предстательной железы, у 1 — рак толстой кишки, у 1 — опухоль поджелудочной железы [1, с. 61]. Кроме того, анализ результатов инструментальных методов исследования выявил у 4 больных (3,9 %) отдаленные метастатические поражения печени и легких, несмотря на отсутствие признаков дистантного метастазирования в момент постановки первичного диагноза [14, с. 95].

У 7 пациентов (6,9 %) через 1-3 года после завершения основной терапии развилась выраженная фоточувствительность кожи и ксероз на фоне нарушения иммунного гомеостаза [16, с. 93]. У 4 из них (3,9 %) пришлось проводить длительный курс иммуностропной терапии.

Обсуждение полученных результатов позволяет сделать ряд важных выводов о клинико-морфологических особенностях ПМРК и факторах, влияющих на течение и результаты терапии данного заболевания.

Так, выявленная связь между стадией опухолевого процесса и вероятностью рецидивов свидетельствует о том, что именно на ранних этапах лечения ПМРК следует применять наиболее радикальные методы, направленные как на удаление всех морфологически верифицированных очагов заболевания, так и на профилактику возможного микрометастазирования.

Анализ влияния локализации первичных опухолей позволяет сделать вывод о целесообразности более широкого применения адъювантных методов лечения, в первую очередь лучевой терапии, при поражении туловища и верхних конечностей с учётом повышенного риска рецидива. Изучение эффективности различных схем комбинированного лечения убедительно демонстрирует преимущества интегральных подходов, особенно неоадъювантной химиотерапии при III стадии ПМРК.

В то же время полученные данные о частоте осложнений в поздние сроки подчёркивают необходимость длительного наблюдения за больными и коррекции схем терапии с учётом онкологического анамнеза.

Несмотря на полученные в исследовании ценные сведения о выявленных особенностях ПМРК и эффективности различных методов терапии, некоторые вопросы остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего освещения. В частности, целесообразно провести дополнительный анализ зависимости результатов лечения от морфологических подтипов опухолей при ПМРК. Известно, что базальноклеточный и спино-клеточный рак отличаются по степени агрессивности и чувствительности к терапии. Однако в настоящем исследовании не оценивалось влияние данного фактора.

Кроме того, необходимо более детальное изучение роли наследственных мутаций в патогенезе ПМРК. Установлено, что в развитии опухолей значимую роль играет активация онкогенов и инактивация генов-супрессоров. Однако сведения об ассоциации конкретных генетических вариантов с клиническими проявлениями заболевания остаются фрагментарными.

Также следует уделить внимание особенностям иммунологической реакции на опухоль при ПМРК. Доказано, что иммунодефицит способствует прогресси-

ванию и рецидивам. Вместе с тем малоизучен механизм иммунного ответа и возможности иммунотерапевтических подходов.

Расширение знаний в этих направлениях позволит более глубоко понять патогенез ПМРК и разработать более эффективные стратегии диагностики и лечения этого опасного онкологического заболевания.

Заключение

В результате проведенного ретроспективного исследования был получен ценный фактический материал, позволивший характеризовать основные клиничко-морфологические особенности течения ПМРК и оценить эффективность различных методов терапии.

Было показано, что у 79 % пациентов в анамнезе имелась хроническая солнечная инсоляция, а у 65 % — множественные неви и недерматозы на коже. У 37 % больных выявлены наследственные предрасположенности к развитию рака кожи.

Установлено, что наиболее распространенными локализациями ПМРК являлись лицо (34 %), шея (16 %) и верхние конечности (15 %). Выявлена статистически значимая связь между стадией заболевания и частотой рецидивов (67 % на III стадии) и метастазирования (19 % на III стадии).

Показано, что для I стадии оптимальной является хирургическая резекция (25 % рецидивов), для II — дополнительная лучевая терапия (18,6 % рецидивов), для III — неоадъювантная полихимиотерапия (13,3 % прогрессирования при этой схеме).

Таким образом, полученные данные представляют научный интерес для улучшения диагностики и оптимизации тактики лечения первично-множественного рака кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаренко Г.В. Первично-множественные злокачественные опухоли наиболее распространенных локализаций — статистика онкологического кабинета поликлиники / Г.В. Гончаренко // Research>n Practical Medicine Journal. -2015. — № 4. — С. 59–65.
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) (под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.2023
4. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А., Колесников В.Е., Милакин А.Г. Первично-множественный колоректальный рак: возможности мининвазивных оперативных вмешательств. Колопроктология. 2017;(1):38–42. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-1-38-42>, EDN: XVGRMP
5. Сергеев Ю.Ю. Первично-множественный рак кожи: описание клинического случая и обзор литературы / Ю.Ю. Сергеев, В.В. Мордовцева, О.Р. Катунина, В.Ю. Сергеев // Медицинский алфавит. — 2019. — № 1(7). — С. 78–82.
6. Солдаткина Н.В., Кит О.И., Геворкян Ю.А., Милакин А.Г. Первично-множественный колоректальный рак: клинические аспекты. Терапевтический архив. 2016;88(8):53-58. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168853-58>, EDN: WKGCEF
7. Шевцов И.В. Обоснование роли радиочастотно-ассистированной резекции в хирургическом лечении локализованного рака почки: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.17 / Шевцов Иван Владимирович. — Санкт-Петербург, 2013. — 74 с.: ил.13.

8. Янковой А.Г., Прокопенко Е.И., Синютин А.А., Степанов В.А. и др. Опухолевое поражение трансплантированной почки // Клиническая нефрология. — 2016. — Т. 3. — С. 53–59.
9. AlBugami M., Kiberd B. Malignancies: pre and post transplantation strategies // *Transplant Rev (orlando)*. — 2014. — Vol. 28(2). — P. 76-3. — doi: 10.1016/j.trre.2013.12.002.
10. Collet D., Mumford L., Banner N.R. et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit // *Am. J. Transplant.* — 2010. — Vol. 10. — P. 1889–96. — doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x.
11. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Fraumeni J.F. Jr. et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients // *JAMA*. — 2011. — Vol. 306(17). — P. 1891-901. — doi: 10.1001/jama.2011.1592.
12. Ilcheva M, Nikolova P, Hadzhiyska V, Mladenov K. Impact of FDG PET/CT on detection of synchronous and metachronous malignancies and clinical management in patients with multiple primary cancers. *Neoplasma*. 2022 Jul;69(4):948-956. https://doi.org/10.4149/neo_2022_220203N135
13. Lehnhardt M, Bohm J, Hirsch T, et al. Strahlen-induzierte Angiosarkome der Brust. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2017;49(2): 103-10 [Lehnhardt M, Bohm J, Hirsch T, et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2017;49(2):103–10 (in German)]. DOI:10.1055/s-0043-106583
14. Neuzillet Y, Tillou X., Mathieu R. et al. Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie; Comité de l'Association Française d'Urologie. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in general population // *Eur. Urol.* — 2011. — Vol. 60(2). — P. 366–73.
15. Tillou X., Guleryuz K., Collon S., Doerfler A. Renal cell carcinoma in functional renal graft: Toward ablative treatments // *Transplant. Rev. (Orlando)*. — 2016. — Vol. 30(1). — P. 20–26. — doi: 10.1016/j.trre.2015.07.001.
16. Viart L., Sarga N., Collon S. et al. The High Rate of de novo Graft Carcinomas in Renal Transplant Recipients // *Am J Nephrol.* — 2013. — Vol. 37. — P. 91–96. — doi: 10.1159/000346624.

© Белоус Владимир Владимирович (arhangelskaya.silver@yandex.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»