

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Д.А. Понкратова, И.В. Цыганова, А.С. Вихрова, А.А. Лушникова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Анна Александровна Лушникова LAN21@yandex.ru

Введение. Важным фактором риска меланомы кожи (МК) являются первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) — 2 и более новообразований, независимо возникающих у пациентов в течение жизни. Частота ПМЗО в России составляет от 2 до 20 %, при этом наблюдается неуклонный рост заболеваемости. Тенденция к повышению частоты ПМЗО связана в основном с ростом продолжительности жизни онкологических больных, применением потенциально канцерогенных методов лечения, воздействием неблагоприятных факторов среды и наследственной предрасположенностью.

Цель исследования — клиничко-генетическая характеристика больных МК в составе ПМЗО.

Материалы и методы. У 8 мужчин и 7 женщин с диагнозом «метастатическая МК в составе ПМЗО» проанализированы истории болезни, структура ПМЗО и мутационный статус опухоли (полимеразная цепная реакция с прямым секвенированием ампликонов).

Результаты. Предварительный анализ данных 15 больных с МК в составе ПМЗО выявил некоторые гендерные особенности. У больных МК женщин ПМЗО чаще представлены опухолями молочных желез, яичников, почек. Избыточная масса тела или ожирение у пациенток с ПМЗО (5/7) встречались несколько чаще, чем у мужчин с ПМЗО (4/8). Частота мутаций онкогенов BRAF и NRAS в МК у больных с ПМЗО женского пола оказалась в 2 раза выше, чем у пациентов мужского пола. У мужчин преобладали комбинации МК с раком кишечника, из 7 случаев в 5 МК диагностирована последней из опухолей в составе ПМЗО, в 1 случае — первой, за исключением пациента с первично-множественными меланомами; у 3 из 8 больных выявлена семейная онкологическая отягощенность. Также у 3 из 8 пациентов в МК были идентифицированы соматические мутации — 2 в гене BRAF и 1 — в гене PDGFR. Из 7 пациенток у 4 МК была первой из опухолей в составе ПМЗО, у 1 — последней. Семейная онкологическая отягощенность обнаружена только у 1 пациентки. У 5 пациенток с ПМЗО в МК выявлены соматические мутации генов BRAF или NRAS (BRAF V600E или NRAS G61C), а также 2 одновременные соматические мутации: в гене EGFR (рак легкого) и в гене KRAS (метастаз МК).

Заключение. Охарактеризованы различные комбинации опухолей в составе ПМЗО у пациентов мужского и женского пола. У женщин с ПМЗО преобладали различные комбинации МК с раком молочной железы, в 3 из 7 случаев МК была первой из опухолей в составе ПМЗО, в 1 — последней. У 3 из 7 пациентов с ПМЗО МК диагностирована последней из опухолей, у 1 — первой, не считая пациента с множественными МК. Выявлена тенденция к более частому семейному отягощению у пациентов по сравнению с пациентками. У всех больных с ПМЗО рецидивы МК наблюдались вскоре после удаления первичной меланомы.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, меланома кожи, мутации онкогенов, прогноз

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-43-51

CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH CUTANEOUS MELANOMA AND MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT TUMORS: CLINICAL OBSERVATIONS

D.A. Ponkratova, I.V. Tsyganova, A.S. Vikhrova, A.A. Lushnikova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashyrskoe shosse, Moscow 115478, Russia

Background. Multiple primary malignant tumors (MPMT) — 2 or more tumors, arising during patient life — are an important risk factor of cutaneous melanoma (CM). The frequency of MPMT in Russia ranges from 2 to 20 % with the incidence increasing. This tendency is linked mainly with the increasing life expectancy of the patients, with use of a potentially carcinogenic treatment methods, with the influence of adverse environmental factors and genetic predisposition. In 15 patients with MPMT, including CM, has revealed a trend towards more frequent family history in male patients. In female patients MPMT included breast, ovarian and renal malignant tumors. CM relapses were observed shortly after surgical removal of the primary tumors.

Objective. Clinical and genetic characteristics of patients with MK in MPMT structure.

Materials and methods. Disease histories, MPMT structure and CM mutational status (PCR followed by direct sequencing of amplicons) were analyzed in 8 male and 7 female patients with MPMT included metastatic CM.

Results. A preliminary analysis of 15 patients with metastatic CM in MPMT structure has revealed some gender features. In female patients MPMT more often included breast, ovaries or kidney tumors. Excess body weight or obesity was detected in female patients (5/7) more often than in male patients (4/8). There is a tendency to more frequent family cancer histories in male patients compared to female ones — 3/8 vs. 1/7 in 3/8 male patients somatic mutations in BRAF gene (2) and PDGF gene (1) were identified in CM. The frequency of mutations of BRAF and NRAS genes in CM of female patients was 2 times higher than that of male patients. The combination of CM with bowel cancer was prevalent in male patients. In 2/7 male patients CM was the last tumor in MPMT structure, in 5/7 — the first, with the exception of the patient with primary multiple melanomas, while CM as the first tumor was revealed in 4/7 female patients and last CM — in 1/7 ones.

Conclusions. Various combinations of tumors in MPMT structure were characterized in male and female patients. In female patients MPMT included breast, ovarian and renal malignant tumors/were the most frequent, while the combination CM with bowel tumors were prevalent in male ones. In male patients CM was diagnosed as the first tumor more frequently than the last one. The frequency of mutations in BRAF and NRAS genes in MK tumors in female patients with MPMT was 2 times higher than that in male patients. In 15 patients with MPMT, including CM, a trend towards more frequent family cancer history in male patients was revealed. CM relapses were observed shortly after surgical removal of the primary tumor.

Key words: multiple primary malignant tumors, cutaneous melanoma, oncogene mutations, prognosis

Введение

Меланома кожи (МК) — одна из наиболее агрессивных опухолей кожи с высокой смертностью вследствие поздней диагностики заболевания. В России в 2015 г. было выявлено 39 195 случаев первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО; 26,8 на 100 000 населения), что составляло 6,7 % всех впервые выявленных злокачественных новообразований. В конце 2015 г. в России состояли на учете 150 408 больных ПМЗО, т. е. 4,3 % от общего числа зарегистрированных онкологических больных. В течение 5 лет (2011–2015 гг.) число больных с ПМЗО на 100 тыс. населения в России увеличилось на 9,5 тыс. [1]. В структуре ПМЗО преобладает сочетание двух опухолей. При этом могут быть затронуты как органы различной локализации, так и парные органы, например молочные железы, легкие, почки, или наблюдается мультицентрическое поражение одного и того же органа. Тройные опухоли встречаются значительно реже. Оценка ожидаемой и фактической частоты ПМЗО в больших выборках показывает, что риск развития вторых и последующих опухолей у пациентов с выявленными ранее другими новообразованиями примерно в 1,3 раза выше по сравнению с пациентами, у которых выявлен 1 тип рака. Причем вероятность возникновения других неоплазий растет по мере увеличения числа уже выявленных новообразований [2].

По времени развития ПМЗО подразделяют на синхронные, возникающие с интервалом не более 6 мес, и метакронные, диагностируемые с интервалом более полугода. Синхронно-метакронный и метакронно-синхронный типы ПМЗО наблюдаются в случае 3 и более неоплазий. Установлено, что метакронные опухоли любой локализации преобладают над синхронными. ПМЗО чаще относятся к солидным опухолям, поражающим кожу, желудок, молочные желе-

зы, матку, яичники и толстую кишку. В зависимости от локализации первого новообразования повышается риск развития последующих неоплазий в определенных органах и тканях. Вероятность выявления вторых и последующих опухолей у пролеченных пациентов в 1,3–5,0 раза выше, чем у первичных пациентов. Сочетание 2 опухолей обнаруживается в 75–80 % случаев, 3 — в 10–15 %, 4 — в 5 %, 5 и более — в 2–3 % случаев ПМЗО [3]. Риск возникновения ПМЗО зависит как от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, так и от факторов наследственной предрасположенности к раку. Для опухолей легких, пищевода, желудка ведущая роль отводится канцерогенам, при раке молочных желез (РМЖ), яичников, мозга — генотипу пациента [4]. Кроме экзогенных факторов риска, важно учитывать мутационный статус генов и генные полиморфизмы, влияющие на эффективность противоопухолевого иммунитета, баланс между клеточной пролиферацией, дифференцировкой и на механизмы репарации ДНК. Установлено, что в развитии опухоли принимает участие несколько независимо возникших мутаций [5].

Наличие нескольких опухолей — довольно типичный признак наследственного рака. Молекулярно-генетические исследования пациентов с ПМЗО позволили прояснить механизмы предрасположенности к развитию наследственного рака, связанные с мутациями генов *BRCA1* (17q21), *BRCA2* (13q12.3), а также *Tp53* (17p13.1) и *ATM* (11q22.3). Изучение закономерностей наследования предрасположенности к онкологическим заболеваниям и синдромам, идентификация генов предрасположенности, отвечающих за их развитие, привело к разработке молекулярно-генетических тестов. Медико-генетическое консультирование дало возможность дискриминировать наследственные и спорадические случаи рака, выявить здоровых носителей мутантных генов

и осуществить пренатальную диагностику мутаций или патогенетических полиморфизмов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями. В отягощенных МК семьях риск ее развития у носителей мутации *CDKN2A/p16* составляет 58 % в Англии, 76 % в США, 91 % в Австралии и около 38 % в России. Редкие мутации гена *CDK4* описаны для наследственной МК, их риск не оценен. Однако при медико-генетическом консультировании важно сообщить родителям о рисках развития заболевания для его профилактики, о необходимости регулярно посещения дерматолога, контроля за избыточным ультрафиолетовым облучением и т. д. Пренатальная диагностика мутаций в указанных генах проводится в отдельных случаях по желанию родителей, если МК была диагностирована у одного из них и/или близких родственников ребенка и при наличии других онкопатологий в семье [6].

Цель работы — клиничко-генетическая характеристика больных МК в составе ПМЗО, отобранных из ранее изученной выборки больных распространенной МК ($n = 137$).

Материалы и методы

Исследовали биопсийный материал от 15 пациентов, отобранных из выборки больных МК ($n = 137$), которые обращались в отделение биотерапии опухолей НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2010 по 2016 г. Включены 8 мужчин в возрасте от 57 до 84 лет и 7 женщин в возрасте от 58 до 73 лет. Критерием включения в выборку был диагноз «метастазы МК в составе ПМЗО». Анамнестические данные получены из историй болезни и гистологических описаний, представленных в базе данных ГИС. Индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) определяли во время первого визита пациента по поводу МК в НМИЦ онкологии. Гистологическое исследование и верификация опухолевых биопсий выполнены в отделе патологической анатомии НМИЦ онкологии.

Геномную ДНК выделяли из срезов свежемороженой биопсийной ткани или со срезов архивного материала МК, заключенного в парафин и верифицированного патологоанатомом. Материалы получены от 8 пациентов и 7 пациенток с МК в составе ПМЗО. Использовали комплекты реактивов для выделения ДНК из биологического материала Ампли-Прайм®ДНК-сорб-В («ИнтерЛабСервис», Россия) по инструкции производителя.

Для анализа мутаций методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) применяли набор реактивов ООО «Сиб-Энзим» (Россия). На матрице геномной ДНК с помощью ПЦР амплифицировали последовательности онкогенов *BRAF*, *NRAS*, *KRAS*, *PDGFRA*. Праймеры к исследованным экзонам этих генов приведены в табл. 1.

Параметры температурного цикла ПЦР: начальная денатурация 4 мин при 94 °С; 35 циклов — денатурация ПЦР-продукта, 30 с при 94 °С, отжиг праймеров в течение 30 с при температуре согласно табл. 2, элонгация 30 с при 72 °С; терминальная элонгация при 72 °С в течение 10 мин. Реакция проводилась в тонкостенных пробирках для ПЦР на амплификаторе «Терцик 1» (НПФ «ДНК-Технология», Россия). В качестве отрицательного контроля использовали бидистиллированную воду. ПЦР-продукты предварительно анализировали в 2 % агарозном геле с бромистым этидием. Концентрацию ДНК определяли по интенсивности ультрафиолетового свечения по сравнению с маркером молекулярной массы ДНК (DNA Ladder до 1 тыс. п. н. с шагом 100 п. н.; ООО «Сиб-Энзим», Россия). Затем ПЦР-продукты секвенировали в ЦКП «Геном» на автоматическом секвенаторе ABI PRISM®BigDye™ Terminator v. 3.1.

Результаты

Примеры ПМЗО, включающих МК, у мужчин

Пример 1. ПМЗО представлены 4 разными очагами МК (множественная МК).

Таблица 1. Праймеры для амплификации последовательностей генов *BRAF*, *NRAS* и *PDGFRA*

№	Пары праймеров	Последовательности (5'–3')	Температура отжига, °С
1	BRAF_Ex15_For BRAF_Ex15_Rev	ACCTAAACTCTTCATAATGCT ACAAGTGTTCAACTGATGG	56 56
2	NRAS_Ex2_For NRAS_Ex2_Rev	TTGCTGGTGTGAAATGACTGA CCGACAAGTGAGAGACAGGAT	64 60
3	NRAS_Ex3_For NRAS_Ex3_Rev	AATTGAACCTCCCTCCCTCCCT TGTCCTCATGTATTGGTCTCTC	68 64
4	PDGFRA_Ex18_For PDGFRA_Ex18_Rev	TTCCTTTTCCATGCAGTGTGTCC GAAGCAACACCTGACTTTAGAGA	68 68
5	KRAS Ex 2_For KRAS Ex 2_Rev	ATGACTGAATATAAACTTGTGG TGCATATTAAACAAGATTACC	58 58

Пациент Г., 1979 г. р. В 2002 г., в возрасте 23 лет, самостоятельно обнаружил рост врожденного пигментного образования на коже спины. После хирургического удаления и гистологической верификации МК местно назначена лучевая терапия, заключение утрачено. В 2007 г. выполнено повторное иссечение пигментного образования на коже спины, гистологическое заключение: МК. Профилактического лечения пациент не получал. В 2011 г. выполнено иссечение 2 пигментных образований, локализованных на коже поясничной области и на коже брюшной стенки, гистологически верифицированных как МК, стадия IIb. Кроме того, были выявлены метастазы МК в паховых и шейных лимфатических узлах (ЛУ). В течение 2011–2012 гг. пациент прошел 6 курсов полихимиотерапии цисплатином, блеомицином и винбластином. Однако наблюдалось прогрессирование — метастазы в печени и в паховых ЛУ, T4bN0M0, ПС. Была назначена иммунотерапия дакарбазином и интерфероном альфа, летальный исход наступил в 2012 г. в возрасте 33 лет — через 10 лет после выявления первичной МК. Семейного отягощения онкологическими заболеваниями в анамнезе этого пациента с первично-множественной метакронной МК не выявлено. Герминальной мутации в гене *CDK2/p16*, описанной у 50 % больных с аналогичным диагнозом и неотягощенным семейным анамнезом, в данном случае не обнаружено.

Пример 2. ПМЗО представлены 3 различными неоплазиями: рак толстой кишки + рак почки + МК.

У пациента Б., 1955 г. р., при первичном осмотре отмечена избыточная масса тела (I степень ожирения, ИМТ 33). В 2009 г., в возрасте 54 лет, проведено 6 курсов полихимиотерапии по поводу рака толстой кишки, затем обнаружен липоматоз в слизистой оболочке кишечника. В 2010 г. выполнено хирургическое удаление злокачественного образования в правой почке, гистологически верифицирован светлоклеточный рак почки. В 2011 г. по месту жительства было выполнено иссечение предположительно базалиомы грудной стенки. В 2012 г. хирургически удалена веретенноклеточная беспигментная с изъязвлением МК передней грудной стенки с последующим метастазированием в подмышечные ЛУ слева, T4bN0M0, ПС, рекомендовано динамическое наблюдение. В МК выявлена мутация BRAF V600E. Пациент умер в 2012 г., через 3 года после обнаружения первой опухоли и через 1,5 года после выявления МК, в возрасте 56 лет.

Пример 3. ПМЗО представлены тремя различными неоплазиями: рак гортани + рак толстой кишки + МК.

Пациент Ф., 1935 г. р. При первичном осмотре отмечено ожирение I степени (ИМТ 31,9). В анамнезе — семейная отягощенность: рак желудка у отца (умер в возрасте 50 лет) и у бабушки по отцовской

линии, умершей в возрасте 80 лет. В 2002 г., в возрасте 67 лет, пациенту проведено хирургическое лечение по поводу рака гортани с последующей лучевой терапией. В 2004 г. — хирургическое лечение по поводу рака толстой кишки. В 2007 г. отмечено пигментное образование на коже передней грудной стенки, которое увеличивалось в размерах в течение 3 лет. В 2010 г. проведено иссечение МК на фоне невуса, локализованного на передней грудной стенке. Гистологическое описание соответствует пигментосодержащей невоклеточной и эпителиоидно-клеточной с микроизъязвлением МК с уровнем инвазии 3, толщиной 3 мм, стадия T3bN0M0, IIb. В МК выявлена мутация PDGFRA S847L. Уже в 2011 г. у пациента обнаружены метастазы МК в подмышечных ЛУ слева, после хирургического лечения — метастазы в подмышечных ЛУ справа; выполнена правосторонняя лимфодиссекция, отмечена полная регрессия и рекомендовано динамическое наблюдение. В 2013 г. обнаружен рецидив МК на фоне химиотерапии с метастазами в головном мозге и кровоизлиянием в мозг с летальным исходом в возрасте 82 лет — через 11 лет после выявления первой опухоли в составе ПМЗО и через 5 лет после обнаружения первичной МК. Мутаций BRAF/NRAS в МК не выявлено.

Примеры 4 и 5. ПМЗО представлены 2 различными неоплазиями кожи: МК + базально-клеточный рак.

Пациент М., 1956 г. р. В 2012 г., в возрасте 56 лет, самостоятельно обнаружил изменение формы и размера ранее существовавшего пигментного пятна на левом плече. Кроме того, имелось новообразование на коже передней брюшной стенки. После хирургического иссечения опухолей гистологически верифицированы пигментная веретенноклеточная МК левого плеча, T4bN0M0, ПС, и базально-клеточный рак передней брюшной стенки. Назначена адъювантная иммунотерапия препаратами интерферона альфа по месту жительства. В том же году отмечено прогрессирование заболевания — метастазы в подмышечных ЛУ слева, выполнена лимфаденэктомия. У близких родственников пациента по отцовской линии — рак легкого и рак желудка. В МК обнаружена мутация BRAF V600E.

Пациент В., 1947 г. р. В 2011 г., в возрасте 64 лет, больному рекомендовали хирургическое удаление опухоли кожи лобной области, однако пациент от операции отказался. В 2014 г. пациент обратился по поводу пигментного невуса грудной клетки; после иссечения верифицирована пигментная МК грудной клетки, T3N0M0, IIb. В том же году отмечен рецидив МК в послеоперационном рубце толщиной 3–5 мм с уровнем инвазии по Кларку 3, T3N0M0, IIb, а также базально-клеточный рак кожи лобной области, стадия T1N0M0, IB. В анамнезе имеется семейная отягощенность раком легких и раком кишечника

у близких родственников пациента. Мутаций BRAF/NRAS/KIT в МК не выявлено.

Пример 6. ПМЗО представлены 2 различными неоплазиями: МК + лейкоз.

У **пациента Б.**, 1930 г. р., при первичном осмотре отмечена избыточная масса тела (ИМТ 26,8). В 2004 г., в возрасте 74 лет, самостоятельно обнаружил растущее пигментное образование на коже правой щеки. В 2012 г. выявлен хронический лимфолейкоз и назначена полихимиотерапия по схеме FC (флюдарабин + циклофосфан), наступила ремиссия. В 2013 г. проведено хирургическое удаление МК правой щеки, метастатических ЛУ в правой околоушной жевательной области и в подчелюстной области толщиной 4 мм с уровнем инвазии 3, стадия T2N0M0. В 2014 г. обнаружено узловое образование в околоушной жевательной области слева и проведена субтотальная резекция правой околоушной слюнной железы с метастазами МК. Мутаций BRAF/NRAS в МК не выявлено.

Примеры 7 и 8. ПМЗО представлены 2 различными неоплазиями: рак восходящей ободочной кишки + МК.

Пациент Ш., 1948 г. р. При первичном осмотре отмечена избыточная масса (ИМТ 27). В 2008 г., в возрасте 60 лет, проведено хирургическое лечение рака восходящей ободочной кишки, стадия T3N0M0, IIА. В 2014 г. выполнено иссечение метастазов беспигментной эпителиоидно-клеточной МК без выявления первичного очага в подмышечных ЛУ справа. В том же году отмечены рецидивы: увеличение ЛУ в подмышечной области справа. Назначена адъювантная иммунотерапия интерфероном альфа-2b, динамическое наблюдение по месту жительства. Мутаций BRAF/NRAS/KIT в МК не обнаружено.

Пациент Е., 1943 г. р. В 2009 г., в возрасте 65 лет, проведено хирургическое лечение рака восходящей ободочной кишки, стадия T2N1M0, IIIА. В 2014 г. по месту жительства проведено иссечение беспигментной эпителиоидно-клеточной узловой МК толщиной 2 мм с уровнем инвазии 3. Опухоль локализована на передней грудной стенке. Дополнительного лечения не получал. Через полгода самостоятельно обнаружил метастаз в левом подмышечном ЛУ. Проведена подмышечная лимфаденэктомия слева, гистологически верифицирован метастаз беспигментной МК, T2bN0M0, IIА. Мутаций BRAF/NRAS в МК не выявлено.

Примеры ПМЗО, включающих МК, у женщин

Пример 1. ПМЗО представлены 3 различными неоплазиями: МК + рак легкого + РМЖ.

Пациентка Ш., 1938 г. р. В 2010 г., в возрасте 72 лет, по месту жительства хирургически удалена ногтевая пластинка III пальца правой кисти по поводу подногтевой гематомы, рана не заживала в течение 8 мес. В 2011 г. проведена резекция ногтевой

фаланги III пальца правой кисти по поводу хронического остеомиелита, гистологическое исследование выявило беспигментную эпителиоидно-клеточную МК с очагами некроза, pTxNxMx. В том же году пациентка сама обнаружила уплотнение в области правого плеча, терапия не проводилась. В 2011 г. при диспансерном обследовании выявлена опухоль в правой молочной железе. После мастэктомии и резекции опухоли на плече гистологически верифицированы 2 новообразования – метастаз МК вследствие продолженного роста меланомы кожи дистальной фаланги III пальца правой кисти, pTxNxMx, и внутрипротоковый РМЖ, pT2aNxM1a. Проведено 5 курсов адъювантной химиотерапии дакарбазином, иммунотерапия интерфероном альфа.

При контрольном обследовании выявлено новообразование в нижней доле левого легкого с метастазами в париетальную и висцеральную плевру. Выполнены торакоскопия, биопсия плевры, и верифицирован периферический рак нижней доли правого легкого. В опухоли легкого обнаружена делеция в экзоне гена *EGFR*, назначена длительная таргетная терапия гефитинибом (иресса).

В 2012 г. выполнено иссечение метастаза МК в мягких тканях правого плеча, назначена лучевая терапия МК, терапия РМЖ тамоксифеном отменена. Через 3 мес обнаружены подкожный метастаз МК по ходу операционного рубца на внутренней поверхности правого плеча и конгломерат $3,3 \times 1,2$ см в толще мягких тканей. В метастазе МК выявлена мутация *KRAS G13D*. Пациентка умерла в возрасте 73 лет, через 1,5 года после обнаружения первой опухоли.

Пример 2. ПМЗО представлены 3 различными неоплазиями: рак прямой кишки + РМЖ + МК.

У **пациентки Б.**, 1951 г. р., при первичном осмотре отмечена избыточная масса (ИМТ 27,7). В 2002 г., в возрасте 50 лет, выявлен рак прямой кишки, стадия T4N0M0, IIВ. В онкодиспансере проведена лучевая терапия с последующей брюшно-анальной резекцией прямой кишки, колостомой и реконструктивной операцией в объеме низведения сигмовидной кишки в анальный канал. В 2005 г. там же выявлен рак правой молочной железы, проведено комбинированное лечение – радикальная мастэктомия с последующей лучевой терапией, состояние после терапии – T1N0M0, IB.

В 2010 г. проведено иссечение опухоли кожи правого бедра, верифицирована МК и назначена профилактическая иммунотерапия интерфероном альфа-2b, реафероном. В 2014 г. обнаружены метастазы МК в паховых ЛУ справа, выполнена операция Дюкена, в метастазах выявлена мутация *BRAF V600E*.

Через полгода отмечено прогрессирование МК в забрюшинные ЛУ и мягкие ткани лобковой области, выполнена лимфаденэктомия. Через 4 мес – рецидив МК в паховой области справа, выполнено

хирургическое иссечение. Выявлена семейная отягощенность: родная сестра больной умерла в возрасте 54 лет от рака сигмовидной кишки с метастазами в печени.

Пример 3. ПМЗО представлены 3 различными неоплазиями: фибросаркома яичника + МК + РМЖ.

Пациентка М., 1950 г. р. Отмечена избыточная масса тела (I степень ожирения, ИМТ 34), менопауза с 42 лет. В 2008 г., в возрасте 58 лет, больная перенесла экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника по поводу фибросаркомы левого яичника. При плановом осмотре в 2015 г. обнаружен опухолевый узел в левой подмышечной области, при осмотре кожных покровов на спине выявлено новообразование и гистологически верифицирована МК, стадия T2N1M1, ПВ. В хирургически удаленных узлах обнаружены метастазы мало пигментной эпителиоидно-клеточной МК и метастазы РМЖ, стадия T2NxM1, IB. Проведено 2 курса адъювантной полихимиотерапии: адриабластин + эндоксан, рекомендовано наблюдение онкологом по месту жительства. Мутаций BRAF/NRAS в МК не выявлено.

Пример 4. ПМЗО представлены 2 различными неоплазиями: МК + РМЖ.

У пациентки И., 1951 г. р., при первичном осмотре отмечена избыточная масса тела (ИМТ 29,9). В 1990 г., в возрасте 39 лет, удален неоднократно травмированный невус на коже правого бедра, дополнительное лечение не проводилось. В 2000 г. у пациентки был выявлен рак правой молочной железы. После радикальной мастэктомии проведено 4 курса полихимиотерапии по схеме FAC, затем в течение 3 лет пациентка получала тамоксифен, без признаков прогрессирования. В 2011 г. в мягких тканях правого бедра выше старого послеоперационного рубца обнаружен метастатический узел МК, стадия TхMхNх. Выполнена операция Дюкена. В метастазе МК обнаружена мутация BRAF V600E. Наблюдалось продолженное метастазирование МК в мягких тканях правого бедра, в легких и печени. Назначена полихимиотерапия по схеме CVD 1, лечение было осложнено нейтропенией IV степени. Второй цикл лечения — с поддержкой колониестимулирующими факторами (КСФ) из-за высокого риска нейтропении. Наблюдалась отрицательная динамика с метастазированием МК в печени и легких. Вследствие прогрессирования назначена химиотерапия таксолом и карбоплатином. Отмечена нейтропения IV степени на фоне профилактики КСФ; летальный исход — в возрасте 63 лет, через 14 лет после выявления первой опухоли и через 13 лет после обнаружения первичной МК.

Пример 5. ПМЗО представлены 2 различными неоплазиями: комбинация РМЖ + МК.

Пациентка К., 1953 г. р. При первичном осмотре отмечена избыточная масса тела (ИМТ 26). В 2000 г.,

в возрасте 47 лет, диагностированы рак левой молочной железы (стадия T1N0M0) и синхронная МК левой голени. В 2001 г. после радикальной мастэктомии и резекции МК без последующей терапии обнаружены метастазы РМЖ в костях скелета, назначены лучевая терапия и тамоксифен. С 2002 г. пациентка принимала препараты фемара и золадекс, по мере прогрессирования — ингибиторы ароматазы, с 2006 г. принимала зомету. В 2010 г. обнаружен остеомиелит верхней челюсти; зомету, а затем аримидекс отменили. Дальнейшего лечения по поводу РМЖ пациентка не получала. В 2014 г. выявлены метастазы МК в мягких тканях левой голени и в брюшной стенке, которые удалены хирургически, стадия T1N0M0. В 2015 г. отмечен рецидив МК в послеоперационном рубце на левой голени. В метастазе МК обнаружена мутация BRAF V600E.

Примеры 6 и 7. ПМЗО представлены 2 различными неоплазиями: МК + рак почки.

У пациентки В., 1977 г. р., с врожденным пигментным невусом на коже спины, неоднократно травмировавшимся, при первичном осмотре отмечена избыточная масса тела (ИМТ 28). В 2009 г., в возрасте 32 лет, выполнена лазерная деструкция невуса как папилломы, гистологическое исследование не проводилось. В 2013 г., в возрасте 35 лет, отмечено уплотнение в правой лопаточной области, в 2014 г. это новообразование удалено хирургически с подозрением на липому. Гистологически верифицирована МК, TхNхM0. В 2014 г. выявлены метастазы МК в подмышечных ЛУ справа и в мягких тканях спины, выполнены иссечение метастатических узловых образований в мягких тканях спины и лимфаденэктомия. В метастазах МК выявлена мутация BRAF V600E.

В 2014 г. у пациентки обнаружено объемное образование в правой почке. Проведена тотальная резекция почки и рекомендовано динамическое наблюдение по месту жительства.

Пациентка М., 1953 г. р. В 2009 г., в возрасте 56 лет, диагностирован светлоклеточный рак почки, стадия TхNхM0, IA, проведена резекция почки с окружающей тканью и надпочечником. В 2015 г. хирургически удалена пигментная поверхностно-распространяющаяся с изъязвлением МК бедра толщиной 2 мм, с уровнем инвазии 2, стадия T1N0M0. В биопсийном материале МК выявлена мутация NRAS G61C.

Обсуждение

В изученной выборке ПМЗО у мужчин преобладали комбинации МК + рак кишечника. Из 8 пациентов у 4 выявлены избыточная масса тела или ожирение. У 3 пациентов в МК обнаружены соматические мутации. У 3 больных отмечена семейная онкологическая отягощенность, 5 пациентов имели МК на фоне невуса.

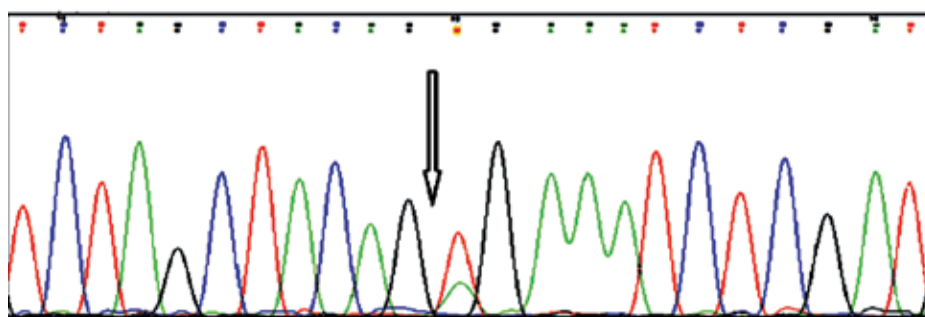
У пациенток с ПМЗО преобладали различные комбинации МК с РМЖ. Из 7 больных 5 имели избыточную массу тела. У 4 МК развивалась раньше других неоплазий в составе ПМЗО и быстро прогрессировала с образованием отдаленных метастазов. У 6 из 7 пациенток в МК обнаружены соматические мутации генов *BRAF* или *NRAS* (*BRAF* V600E или *NRAS* G61C), а также 2 одновременные мутации: в гене *EGFR* (рак легкого) и в гене *KRAS* (метастаз МК). У 1 пациентки в семье выявлены случаи онкологического заболевания, у 1 больной МК возникла на фоне невуса.

Однонуклеотидная замена с. 1799T>A в экзоне 15 гена *BRAF* приводит к замене валина на глутаминовую кислоту V600E, постоянной активации серин-треониновой киназы *BRAF* и митогенного сигнального пути *MAPK/ERK*. Эта мутация выявлена в меланоме кожи у 6 пациенток и 3 пациентов с МК в составе ПМЗО (см. рисунок, табл. 2).

Случай крайне редкой множественной МК, возникшей у пациента в возрасте 23 лет, вероятно, обусловлен генетически и требует дальнейшего изучения. Для множественной МК характерно развитие опухолевых очагов на нескольких участках кожи, обычно на туловище и симметрично на конечностях – в 70 % случаев. Частота появления меланомы множественного типа составляет от 1 до 5 % всех случаев появления опухолей и от 0,5 до 4 % всех типов МК. В 3 раза чаще болезнь поражает мужчин в молодом возрасте. При семейной меланоме частота ПМЗО достигает 1 % [6].

Большинство авторов считают прогноз множественных МК неблагоприятным, что подтверждается и в нашем случае. Однако при исследовании 40 больных первично-множественной МК, наблюдавшихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 1970 по 1984 г., оказалось, что общая 3- и 5-летняя выживаемость таких пациентов статистически превышает выживаемость больных первичной МК: медиана выживаемости у пациентов с первично-множественной МК составила $96,5 \pm 30,4$ мес. Авторы объясняют этот парадокс более высокой частотой поверхностно-распространенной МК в группе с ПМЗО, когда уровень инвазии не достигает 3 и толщина опухоли менее 1,5 см. Выживаемость при первично-множественных МК была выше у женщин и у пациентов с метакронными опухолями [7]. По этим данным, в 77,5 % случаев множественной МК встречалось по 2 опухолевых очага, локализованных на туловище (44,6 %) и нижних конечностях (31,5 %). При этом у мужчин преобладали синхронные МК (72,2 %), у женщин – метакронные (68,2 %, $p < 0,01$). Синхронные МК, как правило, возникали на неповрежденной коже, а метакронные – на фоне невусов. Существует мнение, что первично-множественные МК не ухудшают прогноз заболевания [7, 8].

Анализ изученных нами данных пациентов с МК в составе ПМЗО показывает, что избыточная масса тела встречается у больных женщин несколько чаще, чем у мужчин. Кроме того, выявлена тенденция к более частому семейному отягощению пациентов по сравнению



Фрагмент последовательности экзона 15 гена *BRAF*, амплифицированной на матрице опухолевой ДНК пациентки с МК в составе ПМЗО; стрелкой отмечена однонуклеотидная замена с. 1799T>A, соответствующая мутации V600E в тирозинкиназном домене белка *BRAF*

Таблица 2. Распределение больных МК в составе ПМЗО по некоторым параметрам

Пол	Число больных с превышением индекса массы тела		Семейная отягощенность	Выявленные в МК мутации			
	Избыточная масса тела	Ожирение		<i>BRAF</i> V600E	<i>PDGFRA</i> S847L	<i>KRAS</i> G13D	<i>NRAS</i> G61C
Мужчины ($n = 8$)	2	2	3	2	1	—	—
Женщины ($n = 7$)	4	1	1	4	—	1	1

с пациентками. Частота мутаций онкогенов *BRAF* и *NRAS* в меланоме у больных женского пола оказалась в 2 раза выше. У больных МК женщин ПМЗО чаще представлены гормонозависимыми опухолями, затрагивающими молочные железы, яичники, почки. Однако для подтверждения этих наблюдений необходимо исследование больших групп пациентов с МК в составе ПМЗО.

Бартон и соавт. провели ретроспективный анализ прогноза у пациентов с МК в возрасте от 18 до 70 лет, наблюдавшихся в различных клиниках с 1996 по 2003 г. В исследование включили 1056 женщин, 299 (28,3 %) из которых были в возрасте не более 40 лет, 757 (71,7 %) — старше 40 лет. Было показано, что регрессия опухолей у молодых пациенток менее вероятна, чем в группе пациенток старшего возраста (6,4 % против 11,5 %). Толщина меланомы по Бреслоу, изъязвление опухоли и наличие пораженных сторожевых ЛУ были ассоциированы с худшей безрецидивной выживаемостью в обеих группах пациенток. Однако локализация МК на туловище коррелировала с худшим прогнозом только в группе более молодых пациенток. В целом прогноз МК у женщин был лучше, чем у пациентов с МК. Однако у пациенток с МК, локализованной на туловище, в возрасте моложе 40 лет риск рецидивов и метастазирования оказался выше, чем при другой локализации опухоли [9]. В изученных группах летальный исход наблюдали у 2 из 7 пациенток старше 40 лет, причем все пациентки в этой возрастной группе достигли 5-летней выживаемости.

Пол больных МК принято считать независимым прогностическим фактором рецидивирования и продолжительности жизни [10]. В исследованной нами группе эта закономерность не прослежена ввиду малой выборки.

В литературе отмечены различия в преимущественной локализации МК у пациентов разного пола. У женщин опухоль чаще всего обнаруживается на груди и нижних конечностях, у мужчин — на спине, передней брюшной стенке и верхних конечностях [11]. Такие особенности могут быть связаны с распределением подкожной жировой ткани и с активностью гормонов [12].

В обеих группах больных ПМЗО метастазирование МК наблюдалось достаточно быстро после хирургического удаления первичного очага. Это объясняется подавлением иммунитета, возникновением очага хронического воспаления, активацией цитокинов и *TNF-α*, а также иными причинами. В то же время своевременная адъювантная иммунотерапия может ингибировать или отсрочить метастазирование первичной МК.

Заключение

В последнее время отмечено повышение частоты ПМЗО среди российских пациентов, что требует оптимальной тактики лечения, которое основано на результатах клинко-генетического исследования. Предварительный анализ 15 пациентов с МК в составе ПМЗО выявил некоторые отличительные черты в зависимости от пола больных. У мужчин преобладали комбинации МК с раком кишечника, из 7 случаев в 5 МК диагностирована последней из опухолей в составе ПМЗО, в 1 случае — последней (за исключением пациента с первично-множественными меланомами). Из 8 пациентов у 4 выявлена избыточная масса тела. У 3 — отмечена семейная онкологическая отягощенность. В 3 случаях в МК были выявлены соматические мутации — 2 в гене *BRAF* и 1 — в гене *PDGFR*.

У больных с ПМЗО женщин преобладали различные комбинации МК с РМЖ, из 7 в 3 случаях МК была первой из опухолей в составе ПМЗО, в 1 — последней. Избыточная масса тела была выявлена у 5 из 7 пациенток, что сопоставимо с группой больных с ПМЗО мужчин. При ПМЗО мутации в опухолях у женщин обнаруживались вдвое чаще: у 6 из 7 пациенток в МК выявлены соматические мутации генов *BRAF* либо *NRAS* (*BRAF* V600E или *NRAS* G61C), а также 2 одновременные соматические мутации: в гене *EGFR* (рак легкого) и в гене *KRAS* (метастаз МК). Соматическая мутация *BRAF* V600E выявлена в меланоме кожи у 4 из 7 пациенток. Семейная отягощенность при ПМЗО встречалась у пациенток в 3 раза реже: случай онкологического заболевания в семье был обнаружен только у 1 из 7. Дальнейшее исследование позволит уточнить выявленные гендерные особенности и их прогностическое значение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
2. Дмитриев Ф.Б., Мойсак Г.И., Чернов С.В. и др. Проблемы лечения новообразований головного мозга у больных с первично-множественными опухолями. Российский онкологический журнал 2015;6:4–8.
3. Кит О.И., Колесников Е.Н., Владимирова Л.Ю. и др. Случай успешного хирургического лечения синхронно-метахронного рака поджелудоч-

- ной железы у пациента с тремя локализациями злокачественной полинеоплазии. *PMЖ* 2015;13: 796–9.
4. Testori A., Cioffi U., De Simone M. et al. Multiply primary synchronous malignant tumors. *BMC Research Notes* 2015;8:730–738. DOI: 10.1186/s13104-015-1724-5. PMID: 26613933. PMCID: PMC4662827.
5. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Лушникова А.А. и др. Спектр мутаций различается в субтипах меланомы кожи. *Молекулярная биология* 2015;49(6):1022–9.
6. Frank C., Sundquist J., Hemminki A., Hemminki K. Risk of other cancers in families with melanoma: novel familial links. *Sci Rep* 2017;15(7):426–301.
7. Трапезников Н.Н., Хасанов Ш.Р. Первично-множественные меланомы кожи. *Вестник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина РАМН* 1991;2(1):3–6.
8. Сивков А.В., Одинцов С.В., Блаkitная М.А. Первично-множественные злокачественные опухоли. *Consilium Medicum* 2004;7:529–32.
9. Burton A.L., Egger M.E., Quillo A.R. et al. Prognostic factors in young women with cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2014;207(1):102–8.
10. Voinea S., Bidaru A., Panaitescu E. et al. Impact of gender and primary location on outcome of patients with cutaneous melanoma. *J Med Life* 2016;9(4):444–8.
11. Mandala M., Massi D. Tissue prognostic biomarkers in primary cutaneous melanoma. *Virchows Arch* 2014;464(3):265–81.
12. Лушникова А.А., Балбуцкий А.В., Понкратова Д.А., Казубская Т.П. Особенности экспрессии лептина и его рецептора при метастатической меланоме кожи. *Успехи молекулярной онкологии* 2015;2(2):63–7. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.2.63–67.