

УДК 616-006

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ МЕТАХРОННОЙ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ**Пржедецкий Ю.В., Захарова Н.А., Хохлова О.В., Непомнящая Е.М., Кочуев С.С.,
Курышова М.И.***ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства
здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: onko-sekretar@mail.ru*

Проведено описание и анализ уникального случая метакронной первично-множественной меланомы кожи. Пациент состоит на учете в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ с июля 1991 года, когда было проведено комплексное лечение по поводу меланомы кожи лопаточной области слева. Период ремиссии до возникновения очередного патологического процесса длился 23 года. В 2013 г. пациенту проведено хирургическое лечение, адъювантная лучевая терапия и назначен длительный курс иммунотерапии. Через год по поводу пигментного образования кожи волосистой части головы выполнено широкое иссечение, при гистологическом исследовании процесс верифицирован – меланома, продолжена иммунотерапия. При проведении дополнительных методов исследования отделенных метастазов не обнаружено, при иммуногистохимическом и молекулярно-биологическом исследованиях выявлено резкое угнетение иммунитета, отрицательная BRAF V600 E – мутация, невысокая пролиферативная активность.

Ключевые слова: меланома, BRAF-мутация, протейн S-100, клеточное, гуморальное звено иммунитета**A RARE CASE OF METACHRONOUS MULTIPLE PRIMARY SKIN MELANOMA****Przhedetsky Y.V., Zakharova N.A., Khokhlova O.V., Nepomnyashchaya E.M.,
Kochuev S.S., Kuryshova M.I.***Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: onko-sekretar@mail.ru*

A unique case of metachronous multiple primary skin melanoma was described and analyzed. The patient has been observed at the Institute since July 1991, when the complex treatment for melanoma at the left scapular region was performed. The remission period lasted for 23 years. In 2013 the patient received surgical treatment and adjuvant radiotherapy, the long-term immunotherapy was instituted. A wide excision for the pigmented lesion of the scalp skin was performed in a year, histological examination verified melanoma, immunotherapy continued. Distant metastases were not detected; immunohistochemical and molecular and biological examinations revealed drastic immunosuppression, negative BRAF V600E mutation and low proliferative activity.

Keywords: melanoma, BRAF mutation, S-100 protein, cellular and humoral immunity units

Меланома, или как принято называть ее «королева опухолей», является едва ли не самой агрессивной и непредсказуемой опухолью в онкологии [1]. По материалам VIII Конгресса Европейской ассоциации дерматологов [4] ежегодно в мире меланомой кожи болеет до 160 тыс. человек, а умирают от данной патологии около 50 тысяч. Практически во всех странах сохраняется тенденция к росту заболеваемости, которая за последние 25 лет увеличилась в 5 раз. Несколько чаще меланома кожи встречается у лиц мужского пола. К сожалению, даже скрининг и ранняя неинвазивная диагностика опухоли, адекватное хирургическое пособие, оказываемое больным, а также применение иммунотерапии и современной таргетной лекарственной терапии, не гарантирует пациенту выздоровления. Возможно, эволюция опухоли связана с изменением комплекса генетических, климатических, экологических и других факторов, но что сегодня она прогрессирует непредсказуемо и зачастую очень рано – неоспоримый фактор. Длительное время считалось, что меланома – опухоль метастатического характера.

Зачастую, после удаления первичного очага, опухоль подает сигнал своим «солдатам» активизироваться в организме человека и оказать «наступление по всем фронтам», в результате чего метастазы в зоне регионального лимфооттока и отдаленных органах появляются уже в течение 6-12 месяцев после хирургического лечения [2]. Удручающим фактором является и то, что всевозможные виды сопроводительного лечения в ряде случаев лишь продлевают жизнь, не излечивая от болезни полностью. Более 100 лет ученые всего мира наблюдают, изучают и ищут пути воздействия на эту опухоль. Несмотря на обширные научные познания в области медицины, человечество пока еще бессильно перед этой проблемой.

По данным литературы [3] частота первично-множественных меланом кожи по отношению ко всем первичным меланомам кожи варьирует от 5% до 5,7% случаев. Средний интервал возникновения опухолей составляет 3,7 года. В диагностике первично-множественных меланом кожи имеют место некоторые особенности, т.к. в ряде случаев достаточно сложно отличить воз-

никшую новую опухоль от внутрикожного метастаза.

На протяжении многих лет нами ведется диагностика, лечение и прогнозирование течения меланомы, собран обширный научный материал. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, лечившихся в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ в период с 1993 по 2014 гг. Всего за это время обратилось 702 больных меланомой кожи различной локализации, у 9 из которых был выявлен второй (метахронный) очаг меланомы. Но впервые за двадцатилетнюю работу отделения мы столкнулись с уникальным случаем тройной метахронной первично-множественной меланомы кожи.

Цель исследования: проанализировать и описать уникальный случай метахронной первично-множественной меланомы кожи.

Материалы и методы исследования

Пациент Ч., 1949 года рождения, состоит на учете в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ в течение 23 лет. В июле 1991 г., после верификации процесса (мазок-отпечаток № 1217/1218 – меланома, эпителиоподобный вариант), обследования, включавшего в себя рентгенограмму легких, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, регионарных л/у, был установлен диагноз меланомы кожи лопаточной области слева с метастазами в аксиллярные лимфоузлы слева, выработан комплексный план лечения. Радиологический этап включал в себя неоадьювантную дистанционную гамма-терапию на зону регионарного лимфоттока в суммарной очаговой дозе (СОД) 40 Гр и короткофокусную рентгенотерапию на первичный очаг меланомы в СОД=40 Гр. Хирургический этап заключался в широком иссечении первичного очага меланомы с пластикой серповидным кожно-жировым лоскутом на подкожной питающей ножке, подкрыльцово-подлопаточной лимфодиссекции слева (гистоанализ № 664-670/91: меланома, эпителиоклеточный вариант, с большим содержанием меланина, изъязвлением эпидермиса (неблагоприятный прогностический фактор!). Глубина инвазии по Бреслоу составила 4 мм, уровень инвазии по Кларку – III. по краю резекции опухолевых клеток не обнаружены, в лимфоузлах обнаружены метастазы меланомы). Заключительный диагноз: меланома кожи лопаточной области слева с метастазами в подкрыльцовые л/у слева рТ4N1M0, ст. III, гр.2.

В послеоперационном периоде проведено 6 курсов адьювантной полихимиотерапии в суммарной дозе: дакарбазин – 6000 мг, винкристин – 12 мг, метотрексат – 300 мг. Пациент наблюдался врачами РНИОИ в течение 5 лет. С 1996 по 2013 гг к врачам не обращался. В 2013 г. самостоятельно обратился в РНИОИ с жалобами на появление пигментного пятна в области шеи и его рост. Пациенту выполнена неинвазивная диагностическая методика – эпилюминесцентная дерматоскопия [5,8], на основании которой установлен предварительный диагноз меланомы кожи. Пациент обследован: по данным спиральной рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, магнитно-резонансной томографии головного мозга

регионарных и отдаленных метастазов не выявлено. Выполнено широкое иссечение первичного очага меланомы (гистоанализ № 4523-4527/13: меланома из невусоподобных клеток, с большим содержанием меланина, глубиной инвазии по Бреслоу 3,8 мм, уровнем инвазии по Кларку – III. Края резекции имеют обычное строение). После установки диагноза меланомы кожи боковой поверхности шеи слева рТ3aN0M0, состояние после хирургического лечения, ст. II, кл. гр. 2, проведена дистанционная гамма-терапия на послеоперационный рубец кожи шеи и зону регионарного лимфоколлектора в СОД = 40 изогр. В течение 11 месяцев в онкологическом диспансере г. Ростова-на-Дону больной получал препараты интерферона (интрон, α-ферон по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю). На фоне проводимой иммунотерапии, в 2014 г. пациент самостоятельно обратился на консультацию в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ с жалобами на появление и рост пигментного образования кожи волосистой части головы, периодически появляющийся зуд.

При эпилюминесцентной дерматоскопии обнаружены патогномоничные диагностические признаки, характерные для злокачественной меланомы (по шкале G. Argenziano et S. Menzies) [7], а именно – участки атипичной пигментации («кляксы») по наружному краю опухоли, «фестончатые» края, бело-голубая пелена или «млечная вуаль» с участками фиброза (депигментации, бесструктурные области) в центре опухоли, мощная капиллярная сеть отмечалась на всей поверхности опухоли [5,6]. Выполнена спиральная рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки, органов брюшной полости, малого таза, магнитно-резонансная томография головного мозга – данных за наличие опухолевого и метастатического поражения в исследуемых органах не выявлено. Осуществлено широкое иссечение первичного очага меланомы кожи затылочной области слева с замещением дефекта ротационным кожно-жировым лоскутом. Гистологическое исследование № 62958-60/14: меланома, узловая форма, преимущественно из эпителиоподобных клеток с небольшим содержанием меланина, глубина инвазии по Бреслоу – 3 мм, уровень инвазии по Кларку – II. Опухоль удалена в пределах здоровых тканей, линия резекции имеет обычное строение). На основании полученного гистологического заключения установлен заключительный диагноз: меланома кожи заушной области слева рТ3aN0M0, состояние после хирургического лечения, ст. IIa, кл. гр. 2. Учитывая невозможность проведения повторной лучевой терапии на зону регионарного метастазирования (в связи с проведением лучевого лечения в 2013 г.), пациенту рекомендовано продолжить курсы иммунотерапии по месту жительства.

Результаты исследования и их обсуждение

Иммунологическое исследование периферической крови выполнялось на проточном цитометре BD FACSCanto II, реагенты фирмы Becton Dickson. Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием антител против HMB-45, протеина S-100, Ki-67.

Иммунологическое исследование периферической крови (отн.%): лимфоциты – 14,5, моноциты – 11,2, гранулоци-

ты – 73,8; группа Т-лимфоцитов (абс.%): общие (CD3) – 55,7, Т-хелперы (CD3, CD4) – 33,5, цитотоксические Т-лимфоциты (CD3, CD8) – 19,9, двойные положительные Т-лимфоциты (CD3, CD4, CD8) – 0,4, двойные негативные Т-лимфоциты (CD3, CD4, CD8) – 2,0, иммунорегуляторный индекс (CD4, CD8) – 1,6; В-лимфоциты (CD19) – 17,8; NK-клетки: (CD16+56) – 22,7, NKT-клетки (CD3 CD16+56) – 4,9.

При анализе параметров иммунного статуса на фоне лимфопении отмечено угнетение Т-клеточного звена иммунной системы, проявляющееся снижением относительного содержания CD3-положительных Т-лимфоцитов до 55,7%, а также их субпопуляций: СВ3+СВ4+ Т-лимфоцитов-хелперов до 33,5% и CD3+CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов до 19%. Наблюдалось повышение относительного содержания NK-лимфоцитов (CD16+56+) до 23%, что может быть расценено, как компенсаторная реакция иммунной системы при снижении функциональной активности NK-клеток. Равнонаправленные изменения данных показателей отмечены и в абсолютных значениях, а именно снижение уровня Т-лимфоцитов и их субпопуляций и повышение NK-лимфоцитов. При этом относительное и абсолютное содержание CD19-положительных В-лимфоцитов оставалось в норме.

При иммуногистохимическом исследовании было обнаружено: HMB-45 – положительная экспрессия, Ki-67 – пролиферативная активность в 35% опухолевых клеток. Незначительное отклонение от нормы протеина S-100 – 97 нг/л. Мутаций BRAF V600E не выявлено.

В результате этого наблюдения установлен интересный факт: в течение 23 лет у пациента возникли 3 меланомы кожи различной локализации и гистотипа. Уже первая меланома имела весьма неблагоприятный прогноз (изъязвление и регионарное метастазирование). Однако, период ремиссии составил 22 года. Среди наших пациентов это рекордный срок. Однако, второй период ремиссии длился менее 1 года, что делает прогноз весьма неблагоприятным. Этот случай очень интересен и тем, что взаимоотношения организма-опухоленосителя и опухоли на длительный срок приняли симбиотический характер, длительное время не отмечалось прогрессии заболевания. Стоит ли расценивать появление новых опухолей с другой гистоструктурой как вариант

прогрессирования первого заболевания или рассматривать их как отдельные, не связанные друг с другом болезни, еще необходимо выяснить. Безусловно, подобные казуистические случаи требуют продолжения научных исследований в данной области и наше наблюдение за дальнейшей судьбой вышеописанного больного будет иметь пристальный характер.

Выводы

Сроки ремиссии в лечении меланомы кожи могут достигать 22 лет, несмотря на неблагоприятный прогноз при первой меланоме.

Современные лабораторные (морфологические, иммуногистохимические, иммунологические, молекулярно-генетические) методы исследования в настоящий момент не могут быть использованы в качестве прогностических критериев течения злокачественного процесса.

Список литературы

1. Барчук А.С. (2001). Хирургическое лечение меланом // Практическая онкология. – №4(8), – С. 30-36.
2. Демидов Л.В. (2001). Хирургическая «погоня» за метастазами меланом // Материалы V Российской онкологической конференции, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва.
3. Коровин С.И., Гулак Л.О., Федоренко З.П. и др. (2010). Проблема меланомы кожи в Украине // Онкология, 12, 1(43): 46–52.
4. Кукушкина М.Н., Коровин С.И., Паливец А.Ю. (2012) // Материалы VIII Конгресса Европейской ассоциации дерматологов EADO, Национальный Институт Рака, г. Киев.
5. Пржедецкий Ю.В., Позднякова В.В. (2006). Варианты кожной пластики при хирургическом лечении меланомы кожи // Материалы X Российского онкологического конгресса. – М., 2006. – С. 343.
6. Пржедецкий Ю.В., Позднякова В.В., Ляпичева О.В. (2006). Способ пластического закрытия кожных дефектов голени и предплечья // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Приложение. №9. – С. 85–89.
7. Plüddemann A., Heneghan C., Thompson M. et al. (2011). Dermoscopy for the diagnosis of melanoma: primary care diagnostic technology update. Br. J. Gen Pract., 61(587): 416–7.
8. Micali G., Lacarrubba F., Massimino D., Schwartz R.A. (2011). Dermoscopy: alternative uses in daily clinical practice. J. Am. Acad. Dermatol., 64(6): 1135–46.
9. Stolz W., Riemann A., Congetta A.B. et al. (1994). ABCD rule of dermoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. Eur. J. Dermatol., 4: 521–7.
10. Zalaudek I., Leinweber B., Hofmann-Wellenhof R. et al. (2008). The epidermal and dermal origin of melanocytic tumors: theoretical considerations based on epidemiologic, clinical, and histopathologic findings. Am. J. Dermatopathol., 30: 403–6.