

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.831-006.04-08

Дмитриев А.Б.¹, Мойсак Г.И.^{1,2}, Чернов С.В.¹, Калиновский А.В.¹, Зотов А.В.¹, Гормолысова Е.В.¹, Ужакова Е.К.¹, Рзаев Д.А.¹

ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

¹ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 132/1; ²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Минобрнауки России, 630090, г. Новосибирск

Тактика ведения больных с первично-множественными злокачественными опухолями, одной из которых является опухоль ЦНС, является сложной проблемой современной нейрохирургии. В статье обсуждается роль нейрохирургического вмешательства в диагностике, а также влияние его на дальнейшую тактику у пациентов с первично-множественными опухолями. Хирургическое лечение новообразований головного мозга, которые сочетались с прореченными ранее злокачественными заболеваниями других органов, проведено 26 пациентам. Несмотря на имеющийся онкологический анамнез, показана необходимость верификации морфологической структуры объемных образований головного мозга для определения последующей адьювантной терапии.

Ключевые слова: первично множественные опухоли; опухоли мозга; злокачественные новообразования; адьювантная терапия.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (6): 4–9.

CHALLENGES OF BRAIN TUMOR TREATMENT IN PATIENTS WITH PRIMARY MULTIPLE NEOPLASMS

Dmitriev A.B.¹, Moysak G.I.^{1,2}, Chernov S.V.¹, Kalinovskiy A.V.¹, Zotov A.V.¹, Gormolysova E.V.¹, Uzhakova E.K.¹, Rzaev J.A.¹

¹Federal Neurosurgery Center, 630087, Novosibirsk, Russian Federation; ²Novosibirsk National Research Government University, 630090, Novosibirsk, Russian Federation.

Care of patients with multiple primary tumors, one of which is a tumor of the CNS, is a challenge of today's neurosurgery. This article considers the role of neurosurgery to clarify diagnosis, as well as its influence on the further treatment tactics in patients with primary multiple tumors. 26 patients with brain tumors combined with previously treated malignant diseases of other organs were surgically treated. The observation proved the need to verify the morphological structure of brain tumors to prescribe the subsequent adjuvant therapy in the patients despite their cancer anamnesis.

Key words: multiple primary tumors; brain tumors; malignant diseases; adjuvant therapy.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20 (6): 4–9. (In Russ.)

Correspondence to: Dmitriev Aleksandr – MD, PhD; e-mail: a_dmitriev@neuronsk.ru

Received 24.06.15

Несмотря на то, что первичная множественность злокачественных опухолей человека известна достаточно давно, полинеоплазии относятся к одной из наименее изученных проблем современной онкологии [1–3]. По данным литературы, частота первично-множественных опухолей (ПМО) составляет 0,34–0,52% от всех онкологических заболеваний [4]. В литературе указывается, что риск развития вторых и последующих опухолей у пациентов с уже выявленными злокачественными новообразованиями примерно в 1,3 раза выше, чем в общей популяции [5, 6]. Трудности диагностики ПМО связаны с недостаточной изученностью их клинического течения и сходством проявления при локализации в различных органах. Из-за субъективных диагностических заблуждений распро-

страненность процесса может быть установлена неправильно, когда одна из таких опухолей ошибочно рассматривается как первичный очаг, другая – как ее метастаз. Завышенная стадия одновременно существующих множественных опухолей, в частности при выявлении второго новообразования в головном мозге, приводит к тактической ошибке, при которой возможен неоправданный отказ от радикальной помощи. Исследования, направленные на решение проблемы выбора адекватных подходов к лечению больных с ПМО, одной из которых является опухоль головного мозга, являются чрезвычайно актуальными.

Цель исследования – определить роль нейрохирургического вмешательства и его влияние на дальнейшую тактику лечения больных с ПМО, одной из которых является опухоль головного мозга.

Материал и методы

В ФГБУ ФЦН за 2013–2014 гг. проведено лечение 26 пациентам с новообразованиями головного

Для корреспонденции: Дмитриев Александр Борисович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург; 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 132/1, e-mail: a_dmitriev@neuronsk.ru.

мозга, которые сочетались с пролеченными ранее злокачественными опухолями других органов и имели четкие критерии ПМО в соответствии с МКБ-10. Возраст пациентов колебался от 41 года до 76 лет (средний возраст 60,2 года); преобладали женщины, они составили 73,1% (19 больных); мужчин было в 3 раза меньше – 26,9% (7).

Пациенты имели в анамнезе одну (24 случая; 92,3%) или две злокачественные опухоли (2; 7,7%), в связи с чем на амбулаторном этапе заболевания были расценены как прогрессирование первично выявленного злокачественного новообразования. У 7 больных первичной опухолью явился рак желудочно-кишечного тракта, у 5 – рак молочной железы, у 4 – рак легкого, у 3 – злокачественные новообразования кожи, у 3 – рак матки, у 2 – рак предстательной железы, по 1 – рак поджелудочной железы, печени, щитовидной железы, почки.

При поступлении состояние 16 больных по шкале Карновского соответствовало 80 баллам, 8 больных – 70 баллам, 2 больных – 60 баллам.

Всем больным выполнено комплексное предоперационное обследование, включающее рентгенографию органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопию, УЗИ органов брюшной полости, МРТ головного мозга с контрастным усилением. После этого проводилось хирургическое лечение опухоли головного мозга с верификацией гистологического диагноза.

Морфологическая структура выявленных церебральных опухолей была разнообразной, отмечалось различное сочетание видов доброкачественных и злокачественных опухолей (см. таблицу).

Результаты и обсуждение

Злокачественные опухоли мозга выявлены у 13 (50%) больных, доброкачественные – у 13 (50%). У 21 (76,2%) пациента отмечалось единичное поражение головного мозга, у 5 (23,8%) – множественное (от 2 до 4 очагов).

Доброкачественные опухоли головного мозга были представлены преимущественно менингиомами (11 (74%) больных). Из них супратенториальное расположение имели менингиомы в 10 наблюдениях, субтенториальное – в 1. Множественные менингиомы выявлены у 1 пациентки. Менингиомы основной кости наблюдались у 6 больных, парасаггитальные – у 5, кавернозного синуса – у 1. Также среди доброкачественных церебральных новообразований по 1 случаю выявлены невринома (13%) и макроаденома гипофиза (13%). Все менингиомы (кроме менингиомы кавернозного синуса, которая не подвергалась резекции) удалены тотально (Simpson II), невринома VIII нерва и аденома гипофиза – субтотально.

Злокачественные опухоли имели различную гистологическую структуру: глиобластомы встретились в 8 (58,5%) случаях, метастаз железистого рака – в 2 (16,6%), В-клеточная лимфома – в 1 (8,3%), низкодифференцированная опухоль лобной кости – в 1 (8,3%), меланома – в 1 (8,3%). Новообразования были удалены субтотально во всех случаях.

Интервал между диагностированием ПМО составил от 1 мес до 12 лет 11 мес (средний интервал 4 года 6 мес).

Анализ схем лечения ПМО после морфологической верификации опухоли головного мозга и сравнение их с предполагаемыми и возможными курсами

терапии в случае отказа от хирургического лечения новообразований головного мозга показал, что во всех случаях выявлено расхождение в программе дополнительного лечения. Причем при доброкачественных опухолях головного мозга (13 пациентов) адьювантная терапия после операции не требовалась, таким образом, пациенты избежали не показанного им специального лечения. У 2 больных распространенность и локализация опухолевого поражения внутренних органов предполагали отказ от проведения адьювантной терапии, однако после хирургического лечения и верификации морфологической структуры церебральных опухолей пациентам проведен полноценный курс химио- и/или лучевой терапии.

В литературе широко обсуждаются причины роста заболеваемости полинеоплазиями [7–14]. Риск развития больше чем одной злокачественной опухоли у человека может быть связан с окружающей средой, генетическими и иммунодефицитными состояниями [13]. Развитие второго солитарного новообразования может быть спонтанным событием, генетически обусловленным или вызванным общими этиологическими факторами с первым [13]. Возникновение первой мутации в геноме клетки контролируется тремя факторами и более, такими как интенсивность мутагенного воздействия, состояние мембраны клетки, состояние репарационной системы клетки [14]. С этой точки зрения выделяют 3 типа ПМО [14]:

- I. ПМО как интегральная модель воздействия индуцированного мутагенеза на лиц с дефектной системой клеточной репарации. Рост заболеваемости этой группы больных с ПМО обусловлен интенсивностью экологического прессинга.
- II. ПМО как симптомокомплекс наследственных синдромов, проявляющихся как в гетеро-, так и в гомозиготном состоянии.
- III. ПМО как результат действия делеции супрессорного гена (ретинобластома, остеогенная саркома, двусторонние и полифокусные нефро- и ретинобластомы).

Наибольший интерес представляет первая группа, так как на нее приходится 85–90% всех случаев ПМО [14, 15].

В литературе представлены результаты исследований, где указано, что интенсивная лучевая терапия может быть фактором, обуславливающим возникновение второй опухоли [4, 15–19]. Экспериментальные исследования лучевого канцерогенеза показали выраженный бластомогенный эффект всех видов ионизирующего излучения, основанный на двух проявлениях биологического действия ионизирующего излучения: мутагенности и вторичном пролиферативном влиянии. Каждый из этих факторов играет исключительную роль, но в большинстве случаев они дополняют друг друга [4, 15–21].

Кроме того, современная химиотерапия широко и эффективно применяется в лечении злокачественных новообразований как самостоятельно, так и в комбинации с лучевой терапией и другими методами лечения. Однако каждый из этих методов подвергает организм больного мощному канцерогенному воздействию, что может привести к развитию новой злокачественной опухоли или лейкоза, а в результате двойного канцерогенного и иммунодепрессивного воздействия при комбинированном

Клинические случаи ПМО

Пол	Возраст	Первичная опухоль	Опухоль головного мозга	Количество очагов в головном мозге	Проведенная терапия после удаления опухоли головного мозга	Возможная терапия (в случае отсутствия морфологического диагноза опухоли головного мозга)
М	74	Рак поджелудочной железы T2NxM0	Глиобластома левой височной доли	1	ТГТ на головной мозг + ПХТ по схеме лечения опухоли головного мозга и поджелудочной железы	Симптоматическая терапия
М	58	Аденокарцинома правого легкого T2N2M0 Базальноклеточный рак волосистой части головы T2N0M0	Метастаз аденокарциномы в селлярную область	1	ТГТ на головной мозг + ПХТ по схеме лечения рака легкого	ПХТ по схеме лечения рака легкого
Ж	53	Рак щитовидной железы T1N0M0	Парасагитальная менингиома правой теменной области	1	Наблюдение	ПХТ по схеме лечения рака щитовидной железы
М	49	Плоскоклеточный рак нижней губы T1N0M0	Множественные метастазы железистого рака в головной мозг без выявленного первичного очага	4	ПХТ по схеме лечения метастаза железистого рака	ПХТ по схеме лечения плоскоклеточного рака губы
Ж	73	Низкодифференцированная аденокарцинома желудка T1N0M0	Глиобластома левой теменной доли	1	ТГТ + ПХТ по схеме лечения опухоли головного мозга + гастрэктомия	Симптоматическая терапия
Ж	54	Злокачественный карциноид правого легкого	Меланома левой затылочной доли без выявленного первичного очага	1	ПХТ по схеме лечения меланомы + иммунотерапия	Иммунотерапия
Ж	56	Рак поперечно-ободочной кишки T3N0M0 (ст. 2a)	Глиобластома правой лобно-височной области	1	ТГТ + ПХТ по схеме лечения опухоли головного мозга	ПХТ по схеме лечения рака ободочной кишки
Ж	50	Рак правой молочной железы T3N2M0	В-клеточная лимфома в области левого мостомозжечкового угла (ММУ)	1	ПХТ по схеме лечения лимфомы	ПХТ по схеме лечения рака молочной железы
Ж	57	Рак левой молочной железы T2N1M0	Мультицентричная глиобластома левой теменной доли	2	ТГТ+ПХТ по схеме лечения опухоли головного мозга	ПХТ или ГТ по схеме лечения рака молочной железы
М	68	Рак предстательной железы T2N0M0	Низкодифференцированная опухоль лобной кости справа. Объемное образование правого ММУ без гистологической верификации	2	ТГТ+ ПХТ по схеме лечения низкодифференцированной опухоли кости	ПХТ или ГТ по схеме лечения рака предстательной железы
Ж	47	Меланома кожи левой голени T1N0M0	Менингиома большого крыла основной кости справа	1	Наблюдение	ПХТ или иммунотерапия по схеме лечения меланомы
Ж	62	Рак прямой кишки T3N0M0	Глиобластома левой лобно-теменной области	1	ТГТ +ПХТ по схеме лечения опухоли головного мозга	ПХТ по схеме лечения рака прямой кишки
М	58	Рак верхней доли правого легкого T2N0M0	Глиобластома левой теменно-затылочной области	1	ТГТ + ПХТ по схеме лечения опухоли головного мозга	ТГТ на головной мозг + ПХТ по схеме лечения рака легкого
Ж	76	Рак сигмовидной кишки T3N1M0	Мультицентричная глиобластома левой теменной области	2	ТГТ + ПХТ по схеме лечения опухоли головного мозга	ПХТ по схеме лечения рака сигмовидной кишки
Ж	50	Гепатоцеллюлярный рак T4N0M0	Множественные менингиомы оболочек головного мозга (крыла основной кости, парасагитальная, кавернозного синуса)	3	Наблюдение	ПХТ по схеме лечения рака печени
Ж	56	Рак тела матки T2NxM0 Рак печеночного угла толстой кишки T3N0M0	Менингиома большого крыла основной кости слева	1	Наблюдение	ПХТ по схеме лечения рака толстой кишки
М	60	Рак прямой кишки T3N0M0	Менингиома переднего наклоненного отростка слева	1	Наблюдение	ПХТ по схеме лечения рака прямой кишки

Ж	64	Рак правого легкого T2N0M0	Парасагиттальная менингиома	1	Наблюдение	ТГТ на головной мозг + ПХТ по схеме лечения рака легкого
М	68	Рак предстательной железы T2N0M0	Парасагиттальная менингиома	1	Наблюдение	ПХТ или ГТ по схеме лечения рака предстательной железы
Ж	67	Рак шейки матки T2NxM0	Глиобластома правой теменной области	1	ТГТ + ПХТ по схеме лечения опухоли головного мозга	ТГТ + ПХТ по схеме лечения рака шейки матки
Ж	71	Рак желудка T3N1M0	Невринома левого слухового нерва	1	Наблюдение	ТГТ + ПХТ по схеме лечения рака желудка
Ж	58	Рак молочной железы T3N0M0	Макроаденома гипофиза	1	Наблюдение	ПХТ или ГТ по схеме лечения рака молочной железы
Ж	41	Рак молочной железы T3N0M0	Субтенториальная менингиома	1	Наблюдение	ПХТ или ГТ по схеме лечения рака молочной железы
Ж	64	Рак молочной железы T3N0M0	Менингиома крыла основной кости	1	Наблюдение	ПХТ или ГТ по схеме лечения рака молочной железы
Ж	60	Рак шейки матки T2NxM0	Парасагиттальная менингиома	1	Наблюдение	ТГТ + ПХТ по схеме лечения рака шейки матки
Ж	49	Рак почки T2N0M0	Менингиома наклоненного отростка	1	Наблюдение	ТГТ + ПХТ по схеме лечения рака почки

Примечание. ТГТ – телегамматерапия; ГТ – гормонотерапия; ПХТ – полихимиотерапия.

химиолучевом лечении риск развития индуцированных опухолей выше, чем при каждом из этих методов отдельно [2, 5].

В настоящее время увеличение продолжительности жизни населения в целом, а также у радикально оперированных больных с онкологической патологией, применение более агрессивных схем лучевой, лекарственной и таргетной терапии, потенциально обладающих канцерогенным действием, неизбежно приводит к росту числа больных, у которых развиваются злокачественные ПМО [15, 19, 22, 23].

Изучение изменений в геноме у больных с ПМО показало наличие гиперэкспрессии генов *CDC7* и *DBF4*, гиперпродукции циклина D1 и мутации в гене белка p53 [24–27]. Данные изменения были более характерны для пациентов молодого возраста [25]. По данным D. Broderick и соавт. [28], мутации в гене PIK3CA (фосфатидилинозитол 3'-киназа) вследствие инактивации PTEN гена-супрессора могут вызвать развитие ПМО, включая колоректальный рак, рак желудка, молочной железы и легкого, а также новообразования головного мозга (глиобластомы, анапластические олигодендроглиомы, злокачественные астроцитомы, медуллобластомы. Данные виды мутации обнаружены в 25–30% случаев при различных видах спорадического и наследственного рака.

Особое место в объяснении природы ПМО отводится наследственным синдромам, при которых понятие «синдром» складывается из закономерного сочетания различных неоплазий у одного индивидуума. Несмотря на то, что при наследственных синдромах обнаруживаются самые различные сочетания ПМО, вероятно, нельзя считать, что их возникновение обусловлено только наличием синдромальной патологии, так как даже суммарная частота всех наследственных синдромов существенно ниже частоты ПМО в популяции. Кроме того, синдромальная теория не объясняет причин феномена роста заболеваемости ПМО за последние годы.

Разнообразие мнений подтверждает, что ПМО не являются случайным совпадением, а их развитие представляет закономерный процесс, подтвержден-

ный клинически и экспериментально [2, 3, 14]. Вероятно, развитие ПМО является следствием сочетанного действия нескольких факторов.

Особенности диагностики ПМО обусловлены полиморфностью их клинического течения и сходством проявления при локализации в различных органах. В связи с этим выявленные ПМО могут ошибочно рассматриваться как первичный очаг и его метастаз, особенно в тех случаях, когда второй очаг выявлен в головном мозге, где проведение биопсии затруднено и не является рутинным исследованием в большинстве медицинских учреждений. Так, по разным данным, частота метастатического поражения центральной нервной системы варьирует от 15 до 35%, а по результатам аутопсий метастазы в головной мозг обнаруживаются у 60–70% больных, умерших от онкологических заболеваний [9, 30]. Наиболее часто (до 80%) метастатическое поражение головного мозга обнаруживают после выявления первичного очага (метахронная диагностика) или одновременно с выявлением первичной опухоли (синхронная диагностика). В 15% случаев метастатическое поражение головного мозга выявляется до обнаружения первичного очага, а у 5% больных метастазы головного мозга остаются единственным признаком заболевания с невыявленным первичным очагом [29, 30]. Эти данные могут объяснить субъективные диагностические заблуждения, которые в некоторых случаях могут привести к ошибочной оценке распространенности процесса в головном мозге. Стадия одновременно существующих множественных новообразований часто завышается, что приводит к неоправданному отказу от радикальной помощи, поэтому во всех случаях патологоанатомическое исследование новообразования должно быть обязательным и включать в себя исследование биопсийного и операционного материала. Дальнейшие исследования причин развития ПМО необходимы не только для улучшения результатов их лечения, но и для выявления группы риска больных по развитию ПМО, возможности прогнозирования их возникновения у человека и ранней диагностики заболевания.

Заключение

ПМО встречаются довольно редко, однако в последнее время частота их выявления увеличивается. Пациенты с впервые выявленной онкологической патологией имеют риск развития второй опухоли и должны находиться под постоянным наблюдением онколога для ранней диагностики множественных опухолей. Клинические случаи ПМО необходимо регистрировать, что позволит в дальнейшем анализировать их частоту, виды, исходы лечения и прогноз заболевания. Феномен развития ПМО требует дальнейших исследований причин его развития, определения оптимальной тактики в оказании помощи больным с данной патологией.

Случаи выявления второго или последующего новообразования требуют тщательного нейрорадиологического обследования с использованием современных методов визуализации для подтверждения диагноза, в некоторых случаях возможно выполнение биопсии опухоли. Верификация морфологической структуры объемных образований головного мозга необходима во всех случаях, несмотря на имеющийся онкологический анамнез, это позволяет определить правильную тактику дальнейшего лечения. Выбор метода лечения при ПМО зависит главным образом от стадии заболевания. Прогноз при ПМО хотя и отягощен, но не безнадежен, в некоторых случаях возможно тотальное удаление новообразования и благоприятный исход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А. и др. *Очерки первичной множественности злокачественных опухолей*. Челябинск; 2000.
2. Сельчук В.Ю. *Первично-множественные опухоли (клиника, лечение, закономерности развития): Дисс. ... д-ра мед. наук*. М.; 1994.
3. Федоров В.Э., Барсуков В.Ю., Попова Т.Н. и др. Особенности течения и трудности диагностики множественных злокачественных новообразований. *Медицинский альманах*. 2011; 2: 157–60.
4. Inskip P.D., Stovall M., Flannery J.T. Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J. Natl. Cancer Instr.* 1994; 86: 983–8.
5. Привалов А.В., Важенин А.В. Первично-множественные злокачественные новообразования после комбинированного лечения. *Российский онкологический журнал*. 2004; 2: 47–9.
6. Сидорова Л.Л., Спасская А.А., Казмирчук А.П. и др. Случай первично-множественного злокачественного новообразования. *Therapia*. 2009; 9 (39): 38–40.
7. Леонов О.В., Долгих В.Т., Копыльцов Е.И. Первично-множественные злокачественные новообразования с поражением мочеполовых органов. *Онкоурология*. 2010; 2: 56–60.
8. Леонов О.В., Долгих В.Т., Широкоград В.И. Результаты диспансерного наблюдения за больными первичным первично-множественным раком. В кн.: *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ*. М.; 2004; т. 1: 236.
9. Максимов С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы. *Практическая онкология*. 2009; 10 (2): 117–23.
10. Малишевская Н.П., Бакуров Е.В. Первично-множественные злокачественные новообразования кожи. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010; 3: 39–44.
11. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. *Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2000.
12. Bittorf V., Kessler H., Merkel S. et al. Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2001; 27 (3): 302–13.
13. Райхман Я.Г. *Развитие канцерогенной ситуации в условиях научно-технической революции: монография*. Ростов н/Д: Издательство Ростовского университета; 1989.

14. Новик А.А., Камилова Т.А. Рак – болезнь генетической нестабильности. *Гедон Рихтер А. О.* 2001; 1: 8–20.
15. Anisimov V.N. Age as a risk factor in multistage carcinogenesis. In: *Comprehensive Geriatric Oncology*. Harwood Academic Publishers, 1998; 157–78.
16. Сметанина В.Д., Иванов П.М., Каратаев П.Д. Заболеваемость первично-множественными опухолями населения республики Саха (Якутия). *Якутский медицинский журнал*. 2008; 3: 12–4.
17. Boruban C., Yavas O., Altundag K., Sencan O. Synchronous presentation of nasopharyngeal and renal cell carcinomas. *Int. Braz. J. Urol.* 2006; 3: 310–2.
18. Brahmania M., Kanthan C.S., Kanthan R. Collision tumor of the colon-colonic adenocarcinoma and ovarian granulosa cell tumor. *World J. Surg. Oncol.* 2007; 5: 118.
19. Penn I. Second neoplasms following radiotherapy or chemotherapy for cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5: 83–96.
20. Reimer R.R. Opinion risk of a second malignancy related to the use of cytotoxic chemotherapy. *Cancer*. 1982; 32 (5): 286–92.
21. Fehr P.E., Bemk A. Malignancy of the uterine corpus following irradiation therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1974; 119 (5): 685–92.
22. Леонов О.В. *Первично-множественный рак с поражением мочеполовых органов (клиника, диагностика, лечение): Дисс. ... д-ра мед. наук*. М.; 2011.
23. Попова Н.О., Шаталова В.А., Симолина Е.И. и др. Клинический случай длительного лечения и наблюдения пациента с метастатическим раком легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 4 (46): 75–7.
24. Kohmura T., Hasegawa Y., Ogawa T., Matsuura H., Takahashi M., Yanagita N., Nakashima T. Cyclin D1 and p53 overexpression predicts multiple primary malignant neoplasms of the hypopharynx and esophagus. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 125(12): 1351–4.
25. Malkin D., Jolly K.W., Barbier N., Look A.T., Friend S.H., Gebhardt M.C. et al. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(20): 1309–15.
26. Inoue K., Fry E.A. Alterations of p63 and p73 in human cancers. *Subcell. Biochem.* 2014; 85: 17–40.
27. Bonte D., Lindvall C., Liu H., Dykema K., Furge K., Weinreich M. Cdc7-Dbf4 kinase overexpression in multiple cancers and tumor cell lines is correlated with p53 inactivation. *Neoplasia*. 2008; 10(9): 920–31.
28. Broderick D.K., Di C., Parrett T.J., Samuels Y.R., Cummins J.M., McLendon R.E. et al. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res.* 2004; 64: 5048–50.
29. Евзиков Г.Ю., Кобяков Г.Л., Диагностика и тактика комплексного лечения метастатического поражения головного мозга, часть 1. *Нейрохирургия*. 2009; 2: 64–70.
30. Данилов В.И., Нашер А.Л., Алексеев Л.Г., Хасанов Р.Ш., Шакиров К.М., Прогнозируемая и клиническая эпидемиология метастатических опухолей центральной нервной системы в Республике Татарстан. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2010; 2: 31–5.

REFERENCES

1. Vazhenin A.V., Bekhtereva E.I., Bekhtereva S.A. et al. Studies of Primary Multiple Malignant Tumors. [*Ocherki pervichnoy mnozhestvennosti zlokachestvennykh opukholey*]. Chelyabinsk, 2000. (in Russian)
2. Selchuk V.Yu. *Primary Multiple Tumors (Symptoms, Treatment, Pathogenesis Pattern): Diss.* Moscow, 1994. (in Russian)
3. Fedorov V.E., Barsukov V.Yu., Popova T.N. et al. Course characteristics and difficulty of diagnostics of multiple malignant neoplasms. *Meditsinskiy al'manakh*. 2011; 2: 157–60. (in Russian)
4. Inskip P.D., Stovall M., Flannery J.T. Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J. Natl. Cancer Instr.* 1994; 86: 983–8.
5. Privalov A.V., Vazhenin A.V. Primary multiple malignant neoplasms after combined treatment. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2004; 2: 47–9. (in Russian)
6. Sidorova L.L., Spasskaya A.A., Kazmirchuk A.P. et al. Clinical case of primary multiple malignant neoplasm. *Therapia*. 2009; 9 (39): 38–40. (in Russian)
7. Leonov O.V., Dolgikh V.T., Kopyltsov E.I. Primary multiple malig-

- nant neoplasms with involvement of urogenital organs. *Onkourologiya*. 2010; 2: 56–60. (in Russian)
8. Leonov O.V., Dolgih V.T., Shirokograd V.I. Follow-up results of patients with primary multiple cancer. In: *Proceedings of the III Congress of CIS Oncologists and Radiologists. [Materialy III s"ezda onkologov i radiologov SNG]. Moscow, 2004; Vol. 1: 236.* (in Russian)
 9. Maksimov S.Ya. Primary multiple tumors of reproductive system. *Prakticheskaya onkologiya*. 2009; 10 (2): 117–23. (in Russian)
 10. Malishevskaya N.P., Bakurov E.V. Primary multiple malignant skin neoplasms. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*. 2010; 3: 39–44. (in Russian)
 11. Chissov V.I., Trakhtenberg A.Kh. *Primary Multiple Malignant Tumors: Guideline for Physicians. [Pervichno-mnozhestvennye zlokachestvennye opukholi: rukovodstvo dlya vrachey]. Meditsine; 2000.* (in Russian)
 12. Bittorf B., Kessler H., Merkel S. et al. Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2001; 27 (3): 302–13.
 13. Raykhan Ya.G. *Development of a Cancerogenic Situation in the Scientific and Technological Revolution. Monograph. [Razvitie kantserogennoy situatsii v usloviyakh nauchno-tekhnicheskoy revolyutsii: monografiya]. Rostov-Na-Donu; 1989.* (in Russian)
 14. Novik A.A., Kamilova T.A. Cancer – disease caused by genetic instability. [Rak – bolezn' geneticheskoy nestabil'nosti]. *Gedeon Rikhter A. O.* 2001; 1: 8–20. (in Russian)
 15. Anisimov V.N. Age as a risk factor in multistage carcinogenesis. In: *Comprehensive Geriatric Oncology*. Harwood Academic Publishers; 1998; 157–78.
 16. Smetanina V.D., Ivanov P.M., Karataev P.D. The incidence of primary multiple tumors in population of Sakha Republic (Yakutia). *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 3: 12–4. (in Russian)
 17. Boruban C., Yavas O., Altundag K., Sencan O. Synchronous presentation of nasopharyngeal and renal cell carcinomas. *Int. Braz. J. Urol.* 2006; 32 (3): 310–2.
 18. Brahmania M., Kanthan C.S., Kanthan M.R. Collision tumor of the colon-colonic adenocarcinoma and ovarian granulosa cell tumor. *World J. Surg. Oncol.* 2007; 5: 118.
 19. Penn I. Second neoplasms following radiotherapy or chemotherapy for cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5: 83–96.
 20. Reimer R.R. Opinion risk of a second malignancy related to the use of cytotoxic chemotherapy. *Cancer*. 1982; 5: 286–92.
 21. Fehr P.E., Bemk A. Malignancy of the uterine corpus following irradiation therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1974; 119 (5): 685–92.
 22. Leonov O.V. *Primary Multiple Cancer with Involvement Of Urogenital Organs (Symptoms, Diagnostics, Treatment): Diss.* Moscow; 2011. (in Russian)
 23. Popova N.O., Shatalova V.A., Simolina E.I. et al. Clinical case of long-term treatment and follow-up of a patient with metachronous lung cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2011; 4 (46): 75–7. (in Russian)
 24. Kohmura T., Hasegawa Y., Ogawa T., Matsuura H., Takahashi M., Yanagita N., Nakashima T. Cyclin D1 and p53 overexpression predicts multiple primary malignant neoplasms of the hypopharynx and esophagus. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 125(12): 1351–4.
 25. Malkin D., Jolly K.W., Barbier N., Look A.T., Friend S.H., Gebhardt M.C. et al. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(20): 1309–15.
 26. Inoue K., Fry E.A. Alterations of p63 and p73 in human cancers. *Subcell. Biochem.* 2014; 85: 17–40.
 27. Bonte D., Lindvall C., Liu H., Dykema K., Furge K., Weinreich M. Cdc7-Dbf4 kinase overexpression in multiple cancers and tumor cell lines is correlated with p53 inactivation. *Neoplasia*. 2008; 10(9): 920–31.
 28. Broderick D.K., Di C., Parrett T.J., Samuels Y.R., Cummins J.M., McLendon R.E. et al. Mutations of PIK3CA in anaplastic oligodendrogliomas, high-grade astrocytomas, and medulloblastomas. *Cancer Res.* 2004; 64: 5048–50.
 29. Evzikov G.Yu., Kobayakov G.L. Diagnostics and strategy of complex treatment of metastatic brain lesions, part I. *Neyrokhirurgiya*. 2009; 2: 64–70. (in Russian)
 30. Danilov V.I., Nasher A.L., Alekseev L.G., Khasanov R.Sh., Shakirov K.M. Prognostic and clinical epidemiology of metastatic central nervous system tumors in Republic of Tatarstan. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova*. 2010; 2: 31–5. (in Russian)

Поступила 24.06.15

© ЯРГУНИН С.А., ЛАЗАРЕВ А.Ф., 2015

УДК 616.5-006.81.04-089-07

Яргунин С.А.¹, Лазарев А.Ф.²

РЕГИОНАЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, 350040, г. Краснодар; ²Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 656049, г. Барнаул

Заболеемость меланомой кожи (МК) во всем мире неуклонно растет. В последние годы все больше внимания уделяется биологическому профилю меланомы кожи, от которого зависит безрецидивная и общая выживаемость, а соответственно и прогноз заболевания. На сегодняшний день мировая медицина располагает целым рядом препаратов, применение которых становится целенаправленным и учитывающим биологические свойства опухоли. Имея в арсенале анализ биологических особенностей меланомы кожи вскоре можно будет разработать индивидуальный прогноз и возможные варианты лечения у конкретного пациента и популяции в целом, персонализировать терапию.

Цель исследования – проанализировать результаты безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенной меланомой кожи с учетом биологических особенностей в Краснодарском крае.

Методы. Проведен анализ послеоперационного гистологического материала и исследование BRAF-мутации и Ki-67 у пациентов с меланомой кожи, получивших хирургическое лечение в 2013 г.

Результаты. Получены данные биологических особенностей опухолей у пациентов после оперативного лечения с МК I–IV стадии в отделении хирургии опухолей кожи и мягких тканей в 2013 г. Установлено, что заболеваемость МК выявлена чаще у женской половины населения в работоспособной возрастной группе. Уровень мутации Ki-67 не выявил закономерностей по возрасту, полу и стадии заболевания МК. Выявляемость BRAF-мутации была высокой, ее наличие способствовало снижению безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами, не имеющими мутации, причем наибольшее количество носителей мутации в гене BRAFV600 находились в пожилой возрастной группе.