

МЕЛАНОМА.

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Методическое пособие для врачей

*Подготовлено организационно-методическим отделом
ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер*

Ранняя диагностика и своевременное удаление первичной меланомы кожи является основными составляющими успешной борьбы за излечение больного. Если диагноз меланомы кожи поставлен до наступления активности инвазии и соответствует 1 уровню этого процесса или состоянию «in situ» (злокачественные клетки находятся только в пределах эпидермиса над базальной мембраной), вероятность излечения близка к 100%.

Следовательно, всем докторам, как узким специалистам, так и врачам общей практики необходимо знать клинические симптомы ранней меланомы кожи. Это, однако, труднодостижимая задача для большинства специалистов. Дело в том, что, несмотря на быстрый рост заболеваемости меланомой кожи, для врачей, не работающих в специализированных центрах, нет достаточной возможности приобрести непосредственный личный опыт в диагностике этого заболевания. В настоящее время самый высокий уровень заболеваемости меланомой кожи зарегистрирован в Австралии и составляет около 40 новых случаев на 100000 населения в год. При этом риск заболеть меланомой кожи в течение жизни реализуется у 1 из 60 жителей страны. Это третий наиболее распространенный тип злокачественного заболевания в Австралии.

Устойчивый рост заболеваемости меланомой кожи, зафиксированный в большинстве крупных исследований, позволяет предположить, что за

последние десять лет заболеваемость во всех частях света удвоилась.

Однако, к счастью, уровень смертности от меланомы кожи растет не так быстро. Тактика лечения самого заболевания за последние 20 лет не претерпела значительных изменений. Однако увеличился процент удаленных опухолей в излечиваемой стадии, которую и решено поэтому называть ранней. Особенно заметным это увеличение было в тех регионах, где активно проводились программы обучения населения и врачей общей сети ранней диагностике заболевания. Результаты исследований во всех странах подтверждают, что наиболее значимым прогностическим параметром выживаемости больных с меланомой кожи является толщина опухоли. Прогноз пятилетней выживаемости без признаков заболевания при удалении меланомы кожи толщиной менее 1 мм составляет более 90%, и лишь у небольшого количества пациентов впоследствии могут иметь место проявления рецидивной болезни. Напротив, у больных с меланомой кожи толщиной более 4 мм и без выявляемых клинически метастазов на момент первичного хирургического вмешательства 5-летняя выживаемость без возраста болезни составляет лишь 50%. Эти данные иллюстрируют крайнюю необходимость улучшения ранней диагностики.

Хирургический метод в лечении первичной меланомы кожи является методом выбора. За последнее десятилетие рекомендуемые границы иссечения опухоли различной толщины сократились. В настоящее время считается, что для опухоли толщиной менее 1 мм достаточным будет иссечение меланомы с захватом всего 1 см нормальной кожи.

Подавляющее большинство больных меланомой кожи - взрослые люди. У детей до наступления возраста полового созревания меланома встречается редко. По статистическим данным из разных стран, средний возраст больных при постановке диагноза меланомы кожи приходится на конец четвертого – начало пятого десятилетия жизни. Таким образом, в 50% случаев меланома кожи поражает людей молодого и зрелого возраста. В большинстве

европейских государств меланома кожи развивается чаще всего у женщин, чем у мужчин, однако в странах с повышенной заболеваемостью, таких как Австралия и США, распределение между полами приблизительно одинаковое.

Меланома является сравнительно редкой злокачественной опухолью в РФ, составляет 1-3% у взрослых, у детей менее 1%. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты меланомы у детей. Опухоль встречается во всех возрастных группах, наиболее часто в возрасте от 4 до 6 лет и от 11 до 15 лет. Существуют географические особенности распространения меланомы кожи: чаще встречается у лиц, проживающих в южных странах и регионах с повышенной солнечной активностью, которая увеличивает риск возникновения меланомы кожи. Наиболее частая локализация меланомы кожи у женщин – нижняя конечность и преимущественно голень. У мужчин опухоль чаще всего встречается на туловище, особенно на спине. Довольно частой локализацией опухоли среди пожилых пациентов обоего пола (65 лет и старше) является кожа лица.

Весьма важным обстоятельством является то, что приблизительно у 70% больных меланома развивается на месте существующего пигментного невуса. Пигментные невусы или родимые пятна согласно Международной гистологической классификации опухолей кожи (ВОЗ), которая приведена ниже, относятся к доброкачественным опухолям.

А. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ

1. Пограничный невус.
2. Сложный невус.
3. Внутридермальный невус.
4. Эпителлоид и (или) веретеночлеточный невус.
5. Невус из баллонообразных клеток.
6. Галоневус.

7. Гигантский пигментированный невус.
8. Фиброзная папула носа (инволюционный невус).
9. Голубой невус.
10. Клеточный голубой невус.

Б. ПРЕДРАКОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ:

1. Предраковый меланоз,
2. меланотическое пятно Хатчинсона

В. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ:

1. Злокачественная меланома.
2. Злокачественная меланома, возникшая из предракового меланоза, включая меланотическое пятно Хатчинсона.
3. Злокачественная меланома, возникшая из голубого невуса.
4. Злокачественная меланома, возникшая из гигантского пигментированного невуса.

Г. НЕОПУХОЛЕВЫЕ ПИГМЕНТНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

1. Монгольское пятно.
2. Лентиго.
3. Эфелид.

Пигментные невусы встречаются, по различным данным, у 25-50 % больных. Преимущественной их локализацией является область головы и шеи. К меланома-опасным невусам относятся следующие :

1. Меланоз Дюбрейя (в 80 % случаев).
2. Гигантский пигментный невус (до 13 % случаев).
3. Голубой (синий) невус.
4. Невус Отта.
5. Пограничный невус (предраковый дерматоз, который может быть

пятнистым, кокардным, мишенеподобным).

6. Смешанный (сложный) невус (в 50-80 % случаев).

7. Ювенильная меланома (веретенноклеточный невус, эпителиоидный невус).

8. Диспластический невус (предшественник меланом).

9. Пигментный внутридермальный невус.

10. Лентиго.

Невусы бывают врожденные и приобретенные. Появляются в детском возрасте, с ростом организма они увеличиваются в размерах и, как правило, прекращают свой рост после периода полового созревания. С возрастом невусы обычно депигментируются и фиброзируются.

Среди факторов, способствующих малигнизации невусов, следует отметить повышенную инсоляцию, различные виды травм, эндокринные и генетические факторы. Более половины больных меланомой отмечают связь заболевания с механической травмой существующего невуса. Функциональные изменения эндокринной системы при половом созревании, беременности, климаксе оказывают влияние на пигментный обмен и могут способствовать возникновению меланомы кожи. Обусловленные генетическими факторами цвет кожи, волос, глаз, наличие лентикулов (веснушек), число, размер и форма пигментных пятен на разных частях тела, реакция кожи на ультрафиолетовые лучи влияют на частоту развития меланомы. Существование так называемых семейных меланом свидетельствует о значении генетических факторов в этиологии меланомы.

Мерами профилактики меланом кожи являются:

1. Ограничение длительного и интенсивного воздействия солнечного света на область локализации пигментных невусов (преимущественно головы и шеи).

2. Профилактическое иссечение травмируемых невусов.

Меланома. Локализации, клиника, особенности метастазирования.

Поверхностно-распространяющаяся меланома встречается в 60% наблюдений, первоначально выглядит как пигментное пятно не более 0,5 см в диаметре не возвышающееся над поверхностью кожи черного или коричневого цвета. В вертикальной фазе роста происходит бурный рост образования с образованием экзофитного компонента. Узловая меланома встречается примерно в 20 % наблюдений, имеет форму узла, гриба или полипа черного или сине-красного цвета. Злокачественная лентиго-меланома развивается на фоне меланоза Дюбрея, составляет около 20 % всех меланом кожи. Горизонтальная фаза развития образования длительная, переход лентиго в лентиго-меланому происходит постепенно. При злокачественной трансформации лентиго приобретает неправильную форму с фестончатыми контурами и неравномерным характером распределения пигмента.

Метастазирование меланом происходит лимфогенным путем в кожу, лимфатические узлы и гематогенным путем в печень, легкие, головной мозг, кости, почки, надпочечники. Тенденции метастазирования меланом зависят от биологических особенностей опухоли. Встречаются формы, которые метастазируют в течение длительного времени только лимфогенно в регионарные лимфатические узлы. Существуют меланомы с высоким потенциалом злокачественности со склонностью к раннему гематогенному метастазированию. Особо следует выделить такие формы кожных метастазов, как сателлитная, узловая, рожеподобная, тромбофлебитаподобная. Сателлиты - это мелкие множественные высыпания около первичного очага или на некотором расстоянии от него в виде пятен, сохранивших окраску первичной опухоли. Узловая форма кожных метастазов проявляется множественными подкожными узлами различных размеров, которые могут располагаться на любом расстоянии

от первичной опухоли. Рожеподобная форма кожных метастазов выглядит как участок отечной синевато-красной кожи, окружающей опухоль. Тромбофлебитоподобная форма кожных метастазов проявляется радиально распространяющимися болезненными уплотнениями, расширенными поверхностными венами и гиперемией кожи вокруг меланомы.

Различают 5 уровней инвазии по Кларку:

- I уровень - неинвазивная опухоль, ограниченная эпидермисом;
- II уровень - опухолевые клетки располагаются в сосочковом слое дермы;
- III уровень - опухолевые клетки находятся между сосочковым и сетчатым слоем;
- IV уровень - опухолевые клетки обнаруживают в сетчатом слое дермы;
- V уровень -- опухолевые клетки обнаруживают в подкожной жировой клетчатке.

Клиническая характеристика

Клиническая картина меланом чрезвычайно разнообразна. Опухоли могут иметь различную форму, размеры, окраску, консистенцию, расположение. Их размеры могут быть от нескольких миллиметров до 1-3 см в наибольшем измерении. Меланома может иметь круглую, овальную, треугольную, полигональную и любую другую форму. Поверхность меланомы может быть неизменной или мокнущей, изъязвленной, легко кровоточащей, может быть покрыта корочками. Кожный рисунок на поверхности меланомы исчезает. Консистенция новообразования, как правило, плотная, реже бывает эластичной. В вертикальной фазе развития опухоль, как правило, возвышается над уровнем кожи. Форма новообразования при этом может быть бугристой, узловой, полусферической, грибовидной. Пигментация

бывает равномерной, но чаще наблюдается неравномерный характер распределения пигмента. Меланома может иметь различную окраску - коричневую, черную, синюю, серую, розовую, фиолетовую, но может быть и лишенной пигмента. Весьма достоверные признаки меланомы - появление новых «дочерних» узелков или пигментных включений в окружности опухоли (кожных метастазов).

Признаки малигнизации невусов. Тестовые системы в диагностике меланомы кожи.

Существует ряд клинических признаков, при появлении которых необходимо провести углубленное исследование пациента с целью исключения меланомы кожи. При постановке диагноза меланомы в качестве диагностической помощи можно использовать две тестовые системы. Первая разработана в США. Это система ABCD. По ней достаточно легко опознать первичную меланому кожи на стадии инвазивного процесса, когда вероятность метастазирования становится высокой. Именно поэтому эту опухоль называют зрелой (она ещё не метастатическая, но имеет склонность к тому, чтобы давать метастазы.) Вторая система разработана в университетской клинике Глазго, Шотландия и имеет одноименное название. Она включает 7 симптомов. Первые три являются основными, а остальные – добавочными. Хотя Glasgow система имеет определенные сходства с системой ABCD, она в большей степени нацелена на выявление ранней, потенциально излечимой меланомы кожи.

Тестовая система ABCD:

А – асимметрия образования

В – границы (их неровные контуры)

С – цвет (не равномерный – монохромный, а полихромный)

Д – максимальный горизонтальный размер (>6мм).

Тестовая система GLASGOW:

1. Изменение размеров пигментного образования
2. Изменение контуров пигментного образования
3. Изменение пигментного образования
4. Воспаление пигментного образования
5. Мокнущая или кровоточащая поверхность образования
6. Появление ощущений в области образования
7. Размер наибольшего диаметра (>7мм)

При подозрении на озлокачествление пигментного невуса появляются такие признаки как:

1. Изменение цвета невуса, его резкая пигментация (вплоть до черного цвета), а в некоторых случаях уменьшение пигментации.
2. Неравномерная окраска.
3. Нарушение или полное отсутствие кожного рисунка, шелушение невуса.
4. Появление воспалительной ареолы вокруг невуса (появление красноты в виде венчика).
5. Изменение конфигурации по периферии; «размывание» границ контура невуса.
6. Увеличение в размерах и уплотнение невуса.
7. Появление у основания невуса узловатых мелких папилломатозных элементов с очагами некроза.
8. Возникновение зуда, жжения, покалывания и напряжения в области невуса.
9. Появление трещин, изъязвления и кровоточивости.

Меланома. Принципы диагностики и лечения.

Диагностика меланомы кожи представляет определенные трудности. В начале заболевания отсутствует яркая клиническая картина, и меланоме кожи трудно отличить от множества других доброкачественных пигментных образований кожи.

При диагностике меланомы кожи используют данные осмотра, пальпации, радиоизотопного, термометрического и морфологического методов исследования.

При осмотре желательно пользоваться лупой. Осмотру подлежит как сама опухоль, так и вся поверхность кожи для выявления первично-множественной меланомы кожи. Визуально оценивают форму, размер, цвет опухоли и целостность эпидермиса над ней. Пальпации подлежат первичная опухоль, окружающие ее мягкие ткани и все доступные пальпации лимфатические узлы. Это необходимо для определения консистенции первичной опухоли и степени ее смещаемости относительно подлежащих тканей и для выявления транзитных, регионарных и отдаленных метастазов меланомы. Метастазы меланомы в кожу имеют ровные края, округлую форму и плотноэластическую консистенцию.

Лимфатические узлы, пораженные метастазами меланомы, увеличиваются в размерах и приобретают плотную консистенцию.

Радиоизотопное исследование является неинвазивным методом диагностики, его проводят с двузамещенным фосфатом натрия, меченным радиоактивным фосфором. Препарат дают перорально натощак и затем методом контактной радиометрии определяют и сравнивают накопление изотопа в опухоли и симметричном участке здоровой кожи.

Термометрический метод отражает интенсивность метаболизма в опухолевых и нормальных тканях и рассчитан на выявление патологических процессов, сопровождающихся изменением температуры кожи. Поверхностно-распространяющаяся и узловатая меланомы гипертермичны, причем разница температур в опухоли и в нормальной коже может достигать 4С.

Показания, противопоказания и методика забора материала для цитологического исследования.

Морфологический метод исследования является решающим в диагностике меланомы кожи. Взятие мазков-отпечатков для цитологического исследования осуществляют путем прикладывания сухого обезжиренного предметного стекла к мокнущей или изъязвленной поверхности меланомы. Отпечатки делают с различных участков опухоли. Если новообразование покрыто корками, то за 1-2 дня до исследования к нему прикладывают салфетку, смоченную нейтральным жиром, после чего корки легко удаляются без травмирования опухоли. Цитологическое исследование является высокоинформативным методом диагностики. Цитологический диагноз меланомы совпадает с гистологическим в 97 % случаев. Эксцизионная биопсия при меланоме абсолютно противопоказана из-за опасности гематогенной диссеминации процесса.

Хирургическое лечение первичного очага

Выбор тактики лечения первичной опухоли базируется на Международной TNM классификации, где Т-первичная опухоль, N – метастазы в региональные лимфоузлы, M – отдаленные метастазы.

Международная TNM классификация меланомы кожи (6-е издание, 2002г.)

Т критерий	Толщина	Изъязвление
T1	< 1.0 мм	а: без изъязвления б: с изъязвлением
T2	1.01-2.0 мм	а: без изъязвления б: с изъязвлением
T3	2.01-4.0 мм	а: без изъязвления

		б: с изъязвлением
T4	> 4/0 мм	а: без изъязвления б: с изъязвлением
N критерий	Количество метастазов	Характер поражения
N1	1 л/у	а: микрометастазы б: макрометастазы
N2	2-3 л/у	а: микрометастазы Б: макрометастазы С: транзиторные мтс/сателлиты без поражения л/у
N3	4 или более, или транзиторные мтс/сателлиты с поражением л/у	
M критерий	Локализация метастазов	Уровень ЛДГ в сыворотке крови
M1a	кожа, подкожная клетчатка, л/у нерегионального коллектора	в пределах нормы
M1б	легкие	в пределах нормы
M1с	другие висцеральные мтс Любые отдаленные мтс	в пределах нормы повышен

Лечение меланомы кожи осуществляется с использованием хирургического, лучевого, лекарственного, комбинированного и комплексного методов.

Хирургическое лечение проводится на первичном очаге опухоли и на зонах регионарного метастазирования. Показанием к хирургическому лечению, как самостоятельному методу служат следующие стадии заболевания: pT1-4NoMo.

Особенностями хирургического вмешательства на первичном очаге

являются общее обезбоживание, широкое иссечение опухоли с окружающей кожей, подкожной клетчаткой, мышечной фасцией или апоневрозом. Разрез кожи должен отступать от краев опухоли на 3-6 см. При опухолях у естественных отверстий разрезы ограничивают 2-3 см. Если опухоль располагается на пальцах, приходится прибегать к их ампутации.

Для закрытия дефекта тканей используют различные методы пластических операций.

Регионарная лимфаденэктомия выполняется в следующих случаях: $pT_4N_0M_0$, любая TN 1-2M0. Это вмешательство выполняют в различные сроки. Если клинически имеется поражение метастазами регионарных лимфатических узлов, то их удаляют одновременно с первичным очагом. Если регионарные метастазы появляются после удаления первичного опухолевого очага, лимфаденэктомия проводится отсрочено, как самостоятельное вмешательство.

Если регионарные лимфатические узлы клинически не поражены метастазами, то допустимо их профилактическое удаление как одновременно с первичным очагом, так и через 2-3 недели после операции на первичном очаге и гистологического исследования удаленной опухоли (отсроченная лимфаденэктомия).

Лучевую терапию у взрослых при меланоме применяют как этап комбинированного лечения, чаще в предоперационном периоде. В качестве источника излучения используют близкофокусную рентгенотерапию. Облучение первичной опухоли проводят в суммарной очаговой дозе 100-120 Гр. На зоны регионарного метастазирования применяют дистанционную гамма-терапию в суммарной очаговой дозе 30-40 Гр. Применение лучевой терапии у детей возможно при рецидивном характере – облучение рубца после иссечения рецидива и облучения метастазов.

При генерализованных формах меланомы основным методом лечения

является лекарственный. Эффективность применения ПХТ на 25% выше, чем МХТ. Наиболее часто применяемые препараты: дакарбазин, араноза, проспидин, производные нитрозмочевины, производные платины.