

ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ
Кафедра дерматовенерологии

Учебное пособие для врачей (провизоров)

Опухоли кожи меланогенной природы

Учебное пособие предназначено для интернов, ординаторов, врачей, (провизоров), обучающихся в системе дополнительного профессионального образования.

Составители:

доц., к.м.н. Дядькин В.Ю.,
проф., д.м.н. Шамов Б.А.,
асс., к.м.н. Халилов Б.В.

Казань – 2014.

ТЕМА «ОПУХОЛИ КОЖИ МЕЛАНОГЕННОЙ ПРИРОДЫ»

1. МОТИВАЦИЯ ТЕМЫ:

Меланоцитарные невусы – доброкачественные новообразования кожи, относящиеся к порокам развития меланинообразующих элементов. Некоторые из них обладают злокачественным потенциалом и способны трансформироваться в меланому. Современные эпидемиологические исследования четко установили стремительный рост заболеваемости меланомой кожи (МК) в разных странах, в том числе и в России, что позволяет рассматривать этот факт, как общую тенденцию в мире. Следует отметить, что среди всех злокачественных опухолей кожи меланома занимает особое место. Так, составляя структурно не более 10% от всех форм рака кожи, она ответственна за 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных опухолей кожи. Проявление высыпаний на коже при опухолях кожи меланогенной природы имеет схожесть с множеством других патологических состояний и практикующий врач любой специальности должен уверенно их дифференцировать и проводить профилактические мероприятия.

2. ЦЕЛЬ:

Изучить этиологию, патогенез, особенности клинического течения опухолей кожи меланогенной природы, методы диагностики, провести дифференциальный диагноз.

3. ЗАДАЧИ

Ординатор (интерн) должен знать:

Этиологию и патогенез опухолей кожи меланогенной природы

Клинические проявления опухолей кожи меланогенной природы

Методы диагностики

Дифференциальную диагностику

Методы профилактики

Ординатор (интерн) должен уметь:

Правильно собрать анамнез и поставить диагноз заболевания

Провести лабораторную диагностику

Провести дифференциальный диагноз

Составить тактическую схему ведения больного

ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи в последние годы во многом обусловлен интенсивным воздействием на человека неблагоприятных экологических и профессиональных факторов, приводящих к метаболическим и иммунным нарушениям и реализации возможной генетической предрасположенности к развитию злокачественных процессов в коже.

Повышенный интерес к дерматоонкологии в последние годы обусловлен как многообразием клинических форм и гистологических типов пороков развития, доброкачественных, предраковых и злокачественных новообразований кожи, так и необходимостью поиска новых подходов к их диагностике и лечению. Важным толчком к углубленному изучению проблемы кожного рака послужило и высокое ранговое место, которое стал занимать рак кожи как причина смерти на фоне резкого снижения во многих странах смертности от инфекционных заболеваний. Это особенно важно с учетом высокой частоты регистрации запущенных форм кожного рака по причине отсутствия такой настороженности у врачей разных специальностей, в первую очередь, у хирургов и дерматологов. Онкологическая настороженность требует от врача не только осведомленности о симптомах предракового и злокачественного заболевания, но и умения правильно и своевременно организовать обследование и лечение больного.

В соответствии с традициями отечественной школы дерматоонкологии приобретение новых знаний о раке кожи должно происходить при обязательном соблюдении важного принципа деятельности дерматоонколога — онкологической настороженности. Онкологическая настороженность особенно важна с учетом возможности патоморфоза (стойкое изменение клинических и морфологических проявлений болезни под влиянием факторов окружающей среды или под действием лечебных факторов, например, химиопрепаратов) опухолей кожи.

Научные достижения и практический опыт специалистов различного профиля по дерматоонкологии недостаточно отражены в литературе по вопросам клинической и гистологической диагностики новообразований кожи, их классификации, этиологии, патогенезу, лечению и профилактике.

Настоящее учебное пособие представляет собой обзор наиболее часто встречающихся пороков развития, доброкачественных, предраковых и злокачественных опухолей кожи человека.

Книга рассчитана на врачей интернов и ординаторов различных специальностей, в первую очередь, на дерматологов, косметологов и онкологов.

Диагностика опухолей кожи

При подозрении на рак кожи проводят:

- осмотр подозрительной опухоли через увеличительное стекло.
- Для более точной идентификации меланоцитарного образования используется метод эпилюминесцентной дерматоскопии, а также метод компьютерной диагностики, позволяющий с помощью цифровой камеры фиксировать дерматоскопическое изображение в памяти компьютера
- гистологическое исследование подозрительных участков кожи (биопсия) — основной метод диагностики рака кожи. Точная диагностика опухоли подразумевает определение гистологической принадлежности опухоли и степени дифференцировки ее тканей (последний критерий является важным для составления прогноза и тактики лечения заболевания).
- радиоизотопное исследование (определяется накопление радиоактивного фосфора, которое при раке в 3-4 раза выше, чем на здоровых участках кожи); ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенография и компьютерная томография (КТ) проводятся с целью исключения наличия метастазов во внутренних органах.

- В последнее время для диагностики опухолей стали использовать биохимические и иммунологические тесты направленные на определение опухолевых антигенов и противоопухолевых антител. Развитие этих методов в будущем позволит осуществлять специфическую диагностику опухолей на ранних этапах развития.

Дерматоскопия

Дерматоскопия – это неинвазивный метод диагностики *in vivo*. Он позволяет рассматривать образования кожи под увеличением, таким образом, что становятся видны пигментация и строение эпидермиса, граница дермы и эпидермиса, сосочковый слой дермы. Пигментацию и строение этих образований нельзя увидеть невооруженным глазом или с помощью стандартного увеличения, применяемого в клинике. При использовании метода меланому диагностируют на 10-27% чаще по сравнению с диагнозом, поставленным только на основании клинического осмотра.

В классической дерматоскопии на исследуемое образование наносят масло или другую жидкость (минеральное масло, иммерсионное масло, гель, спирт, воду). Жидкость устраняет отражение света от поверхности кожи и делает роговой слой светопрозрачным. Это позволяет оценить характер пигментации и структуры кожи, лежащие под поверхностью. Существует большое количество оборудования для дерматоскопии. Этот список продолжает увеличиваться, пополняясь более совершенными и сложными портативными приборами и автоматизированными системами. В зависимости от бюджета и цели обследования пациентов с пигментными образованиями кожи можно выбрать подходящий инструмент.

ТРЕХБАЛЛЬНАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ

Для того чтобы врач не испытывал трудностей на первых этапах использования дерматоскопии, разработаны упрощенные алгоритмы анализа данных, полученных при использовании метода. Основная задача для врача, не имеющего опыта в этой области, — определить необходимость выполнения биопсии или иссечения подозрительного образования.

Трехбалльная система оценки была специально разработана для врачей, не имеющих большого опыта использования дерматоскопии. Данный алгоритм позволяет не пропустить меланому. При этом трехбалльная система оценки улучшает навыки проведения дерматоскопии. В результате проведенной в 2001 г. Консенсусной конференции по дерматоскопии (Consensus Net Meeting on Dermoscopy) (Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S et al. *Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the internet. J Am Acad Dermatol* 2003;48:679-93) выделено три основных признака, отличающих меланому от других доброкачественных пигментных образований кожи:

1. дерматоскопическая асимметрия пигментации и строения;
2. атипичная пигментная сеть;
3. бело-голубые структуры (комбинация признаков, ранее относившихся к бело-голубой вуали и структурам регрессии).

Статистический анализ показал, что наличие любых двух признаков указывает на высокий риск меланомы. Чувствительность и специфичность трехбалльной системы оценки сопоставима с другими алгоритмами, требующими более продолжительного обучения.

Таблица 1. Определение дерматоскопических признаков по трехбалльной системе оценки. Наличие двух или трех признаков указывает на подозрительное образование.

Трехбалльная система оценки	Определение
1. Асимметрия	Асимметрия пигментации и строения по одной или двум

	перпендикулярным осям
2. Атипичная сеть	Пигментная сеть с отверстиями неправильной формы и утолщенными линиями
3. Бело-голубые структуры	Любые структуры голубого и/или белого цвета

Трехбалльная система оценки была разработана как метод скрининга. Для того чтобы не пропустить меланому, чувствительность метода должна быть гораздо выше его специфичности. Рекомендуется иссекать все образования, набравшие 2 или 3 балла по трехбалльной системе оценки.

Анализ характерных признаков (Дерматоскопические критерии точного диагноза).
ПЯТЬ ОБЩИХ ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ НЕВОКЛЕТОЧНЫХ НЕВУСОВ

Ретикулярный признак

Ретикулярный признак – самый частый из общих признаков невоклеточных образований. Его описывают как пигментную сеть, покрывающую большую часть образования. Пигментная сеть напоминает решетку из линейных сегментов (сотовидных) различных оттенков черного, коричневого или серого цвета. В зависимости от биологических свойств невоклеточных образований кожи общий вид пигментной сети может различаться. Поэтому разновидности пигментной сети заслуживают особого внимания.

Глобулярный признак

В невоклеточных образованиях встречаются коричневые структуры различного размера круглой или овальной формы. Этот признак можно увидеть во врожденных и приобретенных невоклеточных невусах и невусах Кларка (диспластических).

Признак однородности

Этот признак описывают как диффузное равномерное бесструктурное окрашивание всего образования. Пигментация может быть черной, коричневой, серой, голубой, белой или красной. Так, например, характерным дерматоскопическим признаком голубого невуса служит преимущественно голубоватый цвет.

Признак звездной лучистости

Этот признак описывают как наличие пигментированных полос и/или точек и глобул, расположенных в виде лучей по периферии невоклеточного образования. Данный признак специфичен для невусов Шпиц.

Неспецифический признак

В некоторых случаях невоклеточное образование нельзя классифицировать в соответствие с общими признаками, приведенными выше. В таком случае говорят о «неспецифическом признаке». Неспецифический признак можно встретить при меланоме.

Биопсия кожи

Биопсия – прижизненное взятие тканей, органов или взвеси клеток для микроскопического исследования с диагностической целью, а также для изучения динамики патологического процесса и влияния на него лечебных мероприятий. Гистологическое исследование биопсии кожи, безусловно, является ценным диагностическим методом, который широко используется в дерматологической практике.

Однако следует иметь в виду, что кожа – один из наиболее трудных объектов для гистологической и гистохимической обработки из-за неоднородности ее компонентов, и возможности патоморфологического исследования имеют ограничения и не всегда позволяют окончательно определить нозологию. Это объясняется, прежде всего, тем обстоятельством, что многие заболевания кожи, особенно хронические дерматозы, не имеют до-

статочной характерной морфологической картины и часто проявляются развитием стереотипной лихеноидной реакции. Поэтому на основании исследования биопсии о типе дерматоза зачастую можно высказаться лишь предположительно.

Тем не менее, сопоставление гистологических изменений с клиническими проявлениями заболевания все же позволяет в большинстве случаев уточнить диагноз. Следует подчеркнуть, что значение патогистологического исследования заключается не только в подтверждении предварительного клинического диагноза, но и в исключении тех дерматозов, которые предполагались на основании клинической картины.

Чаще всего кожу исследуют с диагностической целью. Правильность патологоанатомического заключения во многом зависит от соблюдения определенных условий при взятии биоптатов. В зависимости от того, какой элемент является типичным для данного поражения, целесообразно производить биопсию свежего элемента или, наоборот, зрелого. Например, при пузырьных заболеваниях необходимо биопсировать свежий элемент, а при лимфомах, гранулематозных изменениях – только старый.

Кроме того, биоптат должен по возможности включать весь участок пораженной кожи, если он небольшой. Если очаг больших размеров, то кусочек должен быть взят из центра, где изменения, как правило, бывают более выраженными, при некрозе — из жизнеспособной зоны поражения. Производить биопсию необходимо достаточно глубоко, особенно в тех случаях, когда процесс локализуется в глубоких отделах кожи (васкулит, уплотненная эритема Базена, панникулит, дерматомиозит и др.).

В некоторых случаях желательно производить иссечение кусочков кожи одновременно из нескольких элементов различной степени зрелости. Так, при ряде инфекционных гранулем наряду с туберкулоидным строением в некоторых участках обнаруживаются лишь банальные изменения (саркоидоз). При грибковидном микозе и других лимфомах в свежих элементах характерных изменений можно не найти. Не всегда удается выявить атипичные клетки и при раке кожи, особенно в начальных стадиях.

Для проведения гистологического анализа проводят забор тканей опухоли.

Анестезия.

Для биопсии кожи и подкожных тканей обычно достаточно местной анестезии гистологическое исследование. Используют 1% лидокаин либо смесь лидокаина с адреналином в разведении 1:100 000. Проводя анестезию кисти, стопы, пальцев рук и ног, полового члена, ушной раковины и кончика носа, препараты, содержащие адреналин, стараются не использовать. Иглу направляют перпендикулярно к поверхности кожи и вводят в глубокие слои дермы. Препарат вводят медленно, в минимальном объеме, необходимом для обезболивания.

При биопсии кожи используют следующие способы взятия материала:

- инцизионный
- пункционный
- поверхностная и глубокая бритвенные
- кюретаж

Инцизионная биопсия кожи производится скальпелем с частичным или полным иссечением пораженного участка. Пункционная (трепанационная) биопсия осуществляется с помощью специального трубчатого ножа, которым забирают столбик (трепан) тканевого материала. Бритвенная биопсия применяется редко и пригодна только в тех случаях, когда предполагаемые изменения ограничены эпидермисом и верхним слоем дермы.

Биопсия должна производиться из наиболее информативного элемента и наиболее показательной его зоны в зависимости от типа патологического процесса. В большинстве случаев биопсию следует брать из центра полностью сформированного («цветущего») элемента. Однако при буллезных и пустулезных дерматозах необходима биопсия свежего элемента на границе с видимо не измененной кожей.

Инцизионная биопсия

Этот метод биопсии позволяет получать достаточно крупные фрагменты кожи, которые могут быть использованы, если потребуются, для различных исследовательских целей. Характерен для исследования атипичных пигментных образований и в случаях, когда важно оценить состояние и периферии изучаемой области. Кроме того, при этом методе возможно полное иссечение патологического очага.

Инцизионная биопсия включает следующие этапы:

1. введение местного анестетика. Обычно вводят 1-2 % раствор лидокаина;
2. введение скальпеля и производство двух сходящихся друг с другом полукруглых разрезов, образующих в результате эллипс. При этом следует убедиться, что биоптат захватывает небольшой участок здоровой кожи. Для проведения полной эксцизии осуществляют разрез кожи широким эллипсом вокруг всей площади очага поражения;
3. наложение швов. В зависимости от размера иссекаемого участка на края разреза накладывают 1-2 шва и более. Выбор шовного материала не имеет принципиального значения, однако для наилучшего косметического эффекта следует использовать тонкую нить.

Глубокая инцизионная биопсия используется при диагностике панникулитов, исследовании глубоких дермальных и подкожных узлов.

Пункционная биопсия

Является стандартной процедурой для получения исследовательского материала при воспалительных дерматозах, реже – при новообразованиях.

Пункционная биопсия включает следующие этапы:

1. введение анестетика;
2. введение пункционного трубчатого ножа диаметром 3,4 или 6 мм;
3. извлечение столбика тканевого материала (его основание отсекают);
4. наложение гемостатической губки.

Недостатком этого метода является малый объем получаемой ткани, не всегда достаточный для установления диагноза. Нож диаметром 3 мм используется для иссечения мелких элементов сыпи, манипуляций на лице и в других косметически значимых областях. Большой пункционный нож используется, наряду с глубокой инцизионной биопсией, для исследования, главным образом, подкожной жировой клетчатки.

Бритвенная биопсия

Разрез может производиться на разной глубине, но в большинстве случаев не менее чем на уровне папиллярной дермы. Бритвенная биопсия применяется в случаях, когда ожидаемые гистологические изменения обнаруживаются в эпидермисе или поверхностном слое дермы – при себоррейном и актиническом кератозах, бородавках, невусах, базалиомах. Противопоказана при меланоме, бесполезна при различении плоскоклеточного рака и кератоакантомы. Вариантом глубокой бритвенной биопсии является методика введения лезвия под углом в 45 градусов.

Методы фиксации материала

Для постановки патологоанатомического диагноза большое значение имеют правильная фиксация и последующая обработка биопсированного кусочка кожи. Лучшим фиксатором для обычных гистологических целей является 10% нейтральный формалин. Его количество должно превышать в 50 раз объем биоптата. Так, биоптат размером 1x1 см помещают в 50 мл формалина. Минимальное время фиксации—1 сут., удлинение срока фиксации улучшает качество препарата. Недопустимо оставлять биопсированный материал длительное время без фиксатора или помещать его в изотонический раствор хлорида натрия, как это иногда практикуется. В таких случаях биоптат высыхает, сморщивается или подвергается аутолизу, становясь непригодным для диагностических целей.

ОПУХОЛИ МЕЛАНОГЕННОЙ СИСТЕМЫ

Меланоцитарные невусы

Меланоцитарные невусы – доброкачественные поражения кожи, относящиеся к порокам развития меланинообразующих элементов – эпидермальных и дермальных меланоцитов, синтезирующих пигмент меланин, защищающий организм от избыточной ультрафиолетовой радиации.

Меланоциты происходят из меланобластов, развивающихся в нейроэктодермальной трубке (невральном гребешке) и в процессе эмбрионального развития мигрирующих к месту своего окончательного расположения в кожу. Меланоциты располагаются у базального слоя эпидермиса по линии его соединения с дермой. Некоторые из меланобластов не достигают эпидермиса и остаются в дерме. Клетки меланоцитарных невусов, происходящие из этих меланобластов, имеют ряд отличий от нормальных эпидермальных меланоцитов. Они характеризуются менее активным метаболизмом, а также, в связи с отсутствием отростков, не способны передавать меланин кератиноцитам. Отдельные меланобласты могут мигрировать в подслизистый слой дыхательных путей, кишечной трубки, мочевого пузыря и в ряд органов (шейка матки, предстательная железа, яичники и т.д.), где они могут послужить основой для возникновения так называемых висцеральных аналогов меланоцитарного невуса.

Меланоцитарные невусы встречаются у 3/4 населения со светлым цветом кожи, на любых участках. Они могут быть врожденными, но чаще возникают после рождения. Их количество и размер увеличиваются до наступления 16-18-летнего возраста, а затем уменьшаются. Некоторые из них обладают злокачественным потенциалом, особенно должны настораживать врача пигментные образования, продолжающие расти после 18 лет, а также быстро растущие невусы у детей.

В соответствии с классификацией J. Bhawan (1979) выделяют следующие группы меланоцитарных невусов:

I. Меланоцитарные невусы эпидермального меланоцитарного происхождения:

А. Три основных типа:

1. Интраэпидермальный (пограничный) невус;
2. Интрадермальный невус;
3. Сложный невус,

Б. Три особых типа:

1. Веретеночлесточный или эпителиоидный невус;
2. Невус из баллонообразных клеток;
3. Гало-невус.

II. Меланоцитарные невусы дермального меланоцитарного происхождения:

А Монгольское пятно;

Б Невус Оты;

В. Невус Ито;

Г. Голубые невусы.

III Меланоцитарные невусы смешанного дермального и эпидермального происхождения (комбинированные невусы).

IV Меланоцитарные невусы предшественники меланомы:

А. Врожденный невус:

Б. Диспластический невус.

Меланоцитарные невусы эпидермального меланоцитарного происхождения, как правило, являются приобретенными - появляются в раннем детском или пубертатном возрасте, а также во время беременности. Это доброкачественные пигментные образования, обусловленные пролиферацией меланоцитов, равномерно окрашены, имеют гладкую по-

верхность, округлую или овальную форму, правильные очертания, довольно четкие границы. На коже человека молодого возраста европейского происхождения их в среднем насчитывается от 10 до 15. Наличие же большого количества меланоцитарных невусов, выступающих над уровнем кожи, следует рассматривать в качестве признака повышенного риска меланомы, независимо от цвета волос, глаз и характера воздействия солнечного облучения, хотя у лиц со светлой кожей и наличием веснушек риск развития более высокий.

Меланоцитарные невусы эпидермального меланоцитарного происхождения, как приобретенные, так и врожденные, делятся на пограничные, интрадермальные и сложные. У детей чаще всего наблюдаются пограничные невусы, при которых гнезда невусных клеток располагаются на границе эпидермиса и дермы над базальной мембраной. С возрастом, по неясным пока причинам, невусные клетки обычно мигрируют в базальный слой эпидермиса и/или дерму, и невус становится соответственно сложным или интрадермальным. Интрадермальные и сложные меланоцитарные невусы обычно приподняты над уровнем кожи, и только на ладонях и подошвах из-за большой толщины рогового слоя они не возвышаются. Более приподнятые элементы имеют выраженный интрадермальный невусный компонент, тогда как плоские — более выраженный пограничный и менее выраженный интрадермальный компонент. Поверхность приобретенных меланоцитарных невусов может быть не только плоской и куполообразной, но и папилломатозной. Иногда приобретенный меланоцитарный невус располагается на ножке. Приобретенные меланоцитарные невусы (за исключением ладоней и подошв) нередко покрыты волосами, количество которых может быть большим, меньшим или не отличающимся от окружающей кожи, но они обычно грубее, длиннее и темнее.

Цвет приобретенных меланоцитарных невусов может варьировать от мяско-красного или розового до коричневого. Более приподнятые приобретенные меланоцитарные невусы, как правило, имеют светлую пигментацию, плоские — более темную. Лишь темно-коричневые и черные невусы у светлокожих людей следует рассматривать как подозрительные на меланому.

Меланоцитарные невусы ногтевого ложа бывают темно- или светло-коричневыми, распространяющимися от проксимальной ногтевой складки к дистальному краю ногтевого ложа; переход же пигментации на кожу ногтевой складки или под дистальный ногтевой желобок следует расценивать как признак, подозрительный на наличие меланоцитарного диспластического невуса или меланомы. Подозрительными на меланому также могут быть невусы с синюшными, красноватыми или белыми участками на поверхности. Следует помнить, что изменения окраски меланоцитарных невусов могут быть обусловлены также беременностью, пубертатом, приемом кортикостероидов и воздействием различных внешних факторов, в том числе солнечного облучения, и не связаны с озлокачиванием. В этих случаях все невусы или невусы той локализации, на которые воздействовали внешние факторы, обычно меняются одновременно. Изменения же в отдельном невусе требуют онкологической настороженности.

Основные типы

Пограничный пигментный невус

Преобладающий возраст. Пограничный пигментный невус чаще является врожденным, однако нередко он появляется в первые годы жизни или даже после, полового созревания.

Локализация. На любых участках кожного покрова. Необходимо отметить, что, по данным литературы, пигментные невусы на коже ладоней, подошв и половых органов почти всегда бывают пограничными.

Клиническая картина

Клинически пограничный пигментный невус чаще всего имеет вид плоского узелка темно-коричневого, темно-серого или черного цвета, округлой или овальной формы. Поверхность его сухая, гладкая, реже слегка неровная. Волос, в том числе и пушковых, никогда не бывает — это важный дифференциально-диагностический признак. Чаще бывает один элемент, но возможны и множественные; иногда пограничный невус выглядит пятном или очень незначительно инфильтрированным узелком неправильной формы с волнистыми краями, темно-коричневого, черного или синюшно-фиолетового цвета. Пограничный пигментный невус варьирует от нескольких миллиметров до 4-5 см в диаметре; в большинстве случаев, однако, диаметр не превышает 1 см.

Своеобразными вариантами пограничного пигментного невуса можно считать так называемые *кокардный невус* с постепенно усиливающейся пигментацией по периферии в форме концентрических колец и, также *пятнистый пигментный невус*, при котором на фоне плоского светло-коричневого очага имеются более пигментированные точечные вкрапления.

Патоморфология. Гистологически выявляют четко ограниченные гнезда невусных клеток в нижнем слое эпидермиса. Количество меланина в этих клетках незначительное.

Дифференциальный диагноз. Клинически пигментный пограничный невус чаще всего приходится отличать от некоторых форм кавернозной гемангиомы. Для последней характерна более мягкая («сосудистая») консистенция узелка, цвет его обычно более светлый. Реже представляет трудность клинический дифференциальный диагноз между пигментным пограничным невусом и небольшой единичной себорейной («старческой») кератомой; здесь имеет значение менее ровная («шершавая») и, как правило, сальная поверхность кератомы.

Течение и прогноз. Является меланомоопасным, особенно после полового созревания.



Рис. Невус пограничный

Невус сложный

Невус сложный (невус дермоэпидермальный) является переходным типом развития меланоцитарного невуса.

Локализация. Лицо, волосистая часть головы, туловища, конечности.

Клиническая картина

Клинически выглядит в виде темно-коричневой, иногда почти черной папулы, куполообразной формы, напоминающей бородавку. Поверхность ее гладкая, реже бородавчатая, иногда с папилломатозом.

- Редко достигает 1 см в диаметре.
- Часто отмечается рост щетинистых волос.

Патоморфология. Гистологически определяют, что невусные клетки располагаются в гнездах, шнурах и скоплениях в эпидермисе и дерме.

Приобретенные невусы являются доброкачественными новообразованиями. Их удаляют только с косметической целью.



Рис. Невус сложный

Невус интрадермальный

Невус интрадермальный встречается наиболее часто.

Преобладающий возраст. Обычно появляется к 10-30 годам.

Локализация. Лицо и шея, реже туловище и конечности.

Клиническая картина

Представляет собой папулу или узел диаметром около 1 см, чаще полушаровидной формы. Цвет варьирует от коричневатого, до почти черного. Нередки телеангиэктазии. Со временем у невуса, особенно если он расположен на туловище, может появиться ножка или он приобретает бородавчатую форму.

Патоморфология. Гистологически выявляют тяжи и гнезда невусных клеток в среднем, реже в нижнем слое дермы (но не в сосочковом и подсосочковом). Клетки крупные, различных величины и формы, с одним ядром или несколькими ядрами, которые располагаются розеткообразно или тесно прилегают друг к другу в центре клетки, что свидетельствует о доброкачественном течении.

Синонимы • Родимое пятно • Невус неактивный.



Рис. Невус интрадермальный

Особые типы

Невус Шпиц (юношеская меланома)

Невус веретенноклеточный, или эпителиоидный - доброкачественная меланоцитарная опухоль.

Преобладающий возраст. Обычно встречается у детей, хотя иногда встречается у взрослых, после 40 лет почти никогда.

Локализация. Чаще располагается на лице, щеках, ногах.

Клиническая картина

Опухоль чаще единичная, круглой или куполообразной формы, с гладкой безволосой или бородавчатой поверхностью, реже множественная. Цвет - розовый, желто-коричневый, коричневый или темно-коричневый. Характеризуется быстрым ростом в течение нескольких месяцев, достигая диаметра 1-2 см, длительным существованием (в течение многих лет) и спонтанной инволюцией. При минимальной травме отмечается кровоточивость.

Патоморфология. Гистологически напоминает меланому в ранней стадии развития. Характерны выраженная пограничная активность, атрофия и псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпидермиса. Невусные клетки располагаются в виде гнезд и тяжей в верхних слоях дермы; они крупные, с хорошо выраженной светлой пенистой цитоплазмой и округлым, эксцентрично расположенным ядром. Пигмент обнаруживается редко. В нижних слоях дермы клетки веретенообразные. Характерно наличие многоядерных гигантских клеток типа Тутона с гомогенной базофильной цитоплазмой и неравномерным расположением ядер. Наблюдается лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация.

Дифференциальный диагноз проводят с гистиоцитомой, ювенильной ксантогранулемой, эпидермальным невусом, бородавкой вульгарной, меланомой.

Лечение: местная эксцизия с узким краем нормальной кожи.

Синонимы • Невус веретенноклеточный



Рис. Невус Шпица

Невус из баллонообразующих клеток

Невус из баллонообразующих клеток встречается очень редко, обычно у молодых людей и не имеет характерных клинических особенностей, иногда описывается в виде коричневого пятна или папулы с желтым ободком.

Патоморфология. Гистологически невусные клетки имеют светлую цитоплазму и их размеры обычно увеличены в 10 раз по сравнению с обычными клетками; ядра не отличаются от ядер невусных клеток и располагаются либо в центре, либо смещены; встречаются многоядерные баллонные клетки, число которых варьирует.

Haló-nevus (Невус Саттона)

Haló-nevus – сочетание внутридермального невуса с витилиго (от греч. halos - круг, кольцо).

Преобладающий возраст. Может быть врожденным, но чаще возникает у детей и лиц молодого возраста или у беременных, при аутоиммунных заболеваниях, и витилиго.

Клиническая картина

Клинически представляет собой незначительно возвышающиеся коричневые узелки (единичные или множественные) около 0,5 см с периферической зоной депигментации, ширина которой обычно в 2-3 раза превышает диаметр узелка. Локализация различна. Могут регрессировать спонтанно. Возможно сочетание невуса Саттона с нейрофиброматозом и меланомой.

Патоморфология. Гистологически имеет характерные признаки любого из трех основных типов невусов, густой воспалительный инфильтрат, содержащий, кроме невусных клеток, лимфоциты, гистиоциты, иногда проникающие в нижние слои эпидермиса. В зоне депигментации отсутствуют меланоциты и увеличенное количество белых отростчатых эпидермоцитов (клетки Лангерганса).

Тактика ведения: иссечение и гистологическое исследование показано только в случаях, если природа центрального элемента сомнительна.

Синонимы • Галоневус • Невус окаймленный • лейкодерма центробежная приобретенная)



Рис. Невус Halo

Меланоцитарные невусы дермального меланоцитарного происхождения.

Синий невус

Возраст. Синий невус встречается во всех возрастных группах; чаще у лиц среднего возраста. Развивается внутриутробно, но нередко впервые появляется после полового созревания.

Пол. Женщины болеют значительно чаще мужчин.

Локализация. Излюбленной локализации синего невуса нет, но чаще он располагается в пояснично-крестцовой области, ягодицах и тыле кистей и стоп.

Клиническая картина. Клинически синий невус представляет собой резко отграниченный от окружающей кожи и довольно инфильтрированный узелок темно-синего или голубоватого, реже коричневатого или темно-коричневого цвета, обычно округлой формы, полусферически выступающий над уровнем кожи, плотноэластической консистенции, с гладкой безволосой поверхностью. Размер узелка небольшой, обычно не превышает 0,5 см в диаметре. В литературе, однако, описаны единичные наблюдения гигантского синего невуса, достигающего нескольких сантиметров в диаметре. Иногда синий невус имеет вид мало инфильтрированного узелка, расположенного в толще кожи. В большинстве случаев синий невус является солитарным образованием.

Дифференциальный диагноз. Клинически синий невус часто бывает трудно отличить от пигментного пограничного невуса, однако некоторые его клинические особенности (большая отграниченность и инфильтрированность, синий или голубой цвет, появление в более позднем возрасте, полусферическая форма) позволяют осуществить этот дифференциальный диагноз.

При более глубоком расположении в коже синий невус иногда приходится дифференцировать с *лентиккулярной дерматофибромой*. Отличить его помогают такие симптомы, как меньшая инфильтрированность, цвет и обычно единичный очаг поражения.

Течение и прогноз. Развитие меланомы на месте синего невуса, в частности после травмы, наблюдается редко.

Синонимы • Невус Ядассона-Тиче, Невус голубой.



Рис. Невус синий

«Монгольское пятно»

«Монгольское пятно» форма пигментного невуса.

Преобладающий возраст. Присутствует с рождения более чем у 80% детей негроидной и монголоидной расы, у детей европеоидной расы встречается только в 1% случаев.

Клиническая картина

Клинически характеризуется почти всегда единичным, резко отграниченным округлым или овальным пятном с равномерной тусклой серовато-синюшной, реже коричневой окраской. Размеры могут достигать 5-10 см в диаметре, почти всегда локализируются в пояснично-крестцовой области, реже - на спине, ягодицах, задней поверхности голени. Сразу после рождения окраска пятна усиливается, но постепенно ее интенсивность и размер пятна уменьшаются, а к 7-13 годам пятно, как правило, исчезает. Иногда множественные пятна с нетипичной локализацией персистируют во взрослом состоянии.

Патоморфология. Гистологически в нижних отделах дермы выявляют удлиненные дендритические клетки, содержащие зерна меланина и расположенные между пучками неизмененных коллагеновых и эластических волокон. Меланофаги отсутствуют.

Диагноз устанавливают клинически.

Течение и прогноз. Ослокачествления практически не наблюдается.

Лечения не требуется.



Рис. «Монгольское пятно»

Невус Ота.

Невус Ота, встречается почти исключительно представителей азиатских народов и лиц монгольской расы (в Японии, в частности, он не представляет особой редкости).

Возраст. Невус Ота бывает врожденным, но может появиться в раннем детстве или даже в период полового созревания.

Пол. Чаще болеют женщины.

Клиническая картина. Невус Ота представляет собой большой пигментный невус в области иннервации I и II ветвей тройничного нерва, как правило, односторонний. Клинически отмечают темно-коричневую пигментацию в различных отделах глаза — конъюнктиве, склере, радужной оболочке — по типу *melanosis bulbae*. Одновременно имеется массивный пигментный невус (или сливающиеся друг с другом невусы) на щеке, верхней челюсти и скуловой области той же стороны черно-синюшного цвета. Все это создает впечатление «грязной кожи» на пораженной стороне лица. В редких случаях так же поражены красная кайма губ и слизистые оболочки мягкого неба, глотки, гортани и носа.

По степени выраженности и преимущественной локализации различают 4 типа и 2 подтипа невуса Ота 1) слабо выраженный (подтипы орбитальный и скуловой), 2) умеренно выраженный, 3) интенсивный 4) двусторонний.

Течение и прогноз. Течение длительное, без спонтанной эволюции. Кроме косметических неудобств, он, как правило, не вызывает никаких расстройств, в том числе нарушения зрения. Злокачественное перерождение невуса Ота происходит весьма редко.

Синонимы. • Глазо-кожный меланоз • Факоматоз Ота-Сато • Окуло-дермальный меланоцитоз.



Рис. Невус Ота

Невус Ито

Невус Ито клинически и патоморфологически подобен невусу Ота, но располагается в надключичной области, на боковых поверхностях шеи, в области лопатки, дельтовидных мышц. Спонтанный регресс не отмечен. С целью коррекции используют косметические средства.

Меланоцитарные невусы смешанного дермального и эпидермального происхождения (комбинированные невусы).

Возможны сочетания голубого невуса с пограничным, внутридермальным и сложным меланоцитарными невусами. Такие вариации обозначают как комбинированный невус.

Меланоцитарные невусы предшественники меланомы

Невусы меланоцитарные врожденные

Невусы меланоцитарные врожденные являются потенциальными предшественниками меланомы.

Преобладающий возраст. Они отмечаются почти у 1% новорожденных. Как правило, они врожденные, но не редкость появление новых родимых пятен, реже происходит увеличение существующих в разные периоды жизни.

Локализация – нижняя часть туловища, верхняя часть спины, предплечья, грудь, проксимальные отделы верхних и нижних конечностей.

Клиническая картина

Невусы меланоцитарные врожденные могут быть представлены пятнистыми, папулезными, бородавчатыми или узловатыми элементами. Их цвет варьирует от разных оттенков коричневого до синего или черного. По консистенции они напоминают кожу. На их поверхности могут расти волосы. По размеру их делят на маленькие – менее 1,5 см, средние – от 1,5 до 20 см и гигантские – более 20 см в диаметре. Маленькие невусы встречаются наиболее часто, вначале они могут быть очень бледными и не проявляться до 1-2-летнего

возраста. Маленькие и средней величины врожденные невусы обычно растут медленнее, чем сам ребенок, поэтому их относительные размеры уменьшаются, но они имеют тенденцию к потемнению и оволосению, особенно в пубертатный период.

Дифференциальный диагноз. Клинически родимые пятна приходится иногда отличать от некоторых ограниченных приобретенных гиперпигментаций типа веснушек, лентиго, так называемых печеночных пятен, гиперпигментации при беременности и т. д. Кроме анамнестических данных, имеющих весьма важное значение, правильному распознаванию помогают более резкие границы родимых пятен и стойкая гиперпигментация, обычно коричневая различных оттенков, полное отсутствие воспалительных явлений на поверхности.

Гигантские врожденные невусы обычно располагаются на нижней части спины, волосистой части головы, бедрах; могут быть симметричными и занимать большие поверхности тела. Гигантский пигментный невус редко можно назвать большим чисто пигментным невусом, обычно на значительном протяжении поверхность его бугристая, иногда бородавчатая, с глубокими трещинами кожи (гигантский пигментный папилломатозный и веррукозный невус), часто встречаются также участки выраженного гипертрихоза (гигантский пигментный волосяной невус). Цвет на всем протяжении не всегда одинаков, варьируя от грязно-серого до насыщенно черного иногда с синюшным оттенком. У некоторых больных гиперпигментация сопровождается множественными мягкими узлами типа фибром или нейрофибром размером до яблока.

Другие органы. У части больных гигантский пигментный невус сочетается с другими врожденными пороками развития — гидроцефалией (Hoffman, Freeman, 1967), эпилепсией и неврологическими расстройствами с лептоменингеальными поражениями (Reed, Becker, Becker, 1965). Эти наблюдения дают основание ряду авторов рассматривать гигантский пигментный невус как своеобразный синдромный факоматоз.

Патоморфология. По гистологическому строению врожденные невусы относятся к обычным эпидермальным, дермальным или смешанным, реже к голубому, веретенноклеточному и другим типам. Они характеризуются повышенным количеством меланоцитов в базальном слое эпидермиса в отличие от приобретенных меланоцитарных невусов, отсутствием их в сосочковом слое дермы, в то время как в нижних слоях дермы встречаются агрегаты дермальных невусных клеток. Невусные клетки располагаются вокруг придатков кожи и даже проникают в них. В гигантских врожденных невусах рост округлых и вытянутых невусных клеток может происходить вглубь вплоть до гиподермы. Малигнизация начинается обычно в дермо-эпидермальной зоне и очень редко в более глубоких участках невуса.

Лечение: при гигантских пигментных невусах методом выбора является раннее обширное иссечение с последующей кожной пластикой. Если оно откладывается, необходимо частое обследование больного с проведением биопсии подозрительных участков (особенно выявляемых при пальпации) или узлов. Невусы маленьких и средних размеров иссекают до наступления пубертатного периода. Удаление по экстренным показаниям проводится при резком росте невуса и других изменениях в нем. Кажущиеся доброкачественными элементы можно наблюдать до достижения ребенком 10-12 лет, пока не появится возможность удаления под местной анестезией.

Течение и прогноз. Гигантские невусы имеют высокий злокачественный потенциал и трансформируются в меланому в 6-10% случаев.



Рис. Невус гигантский волосатый

Невус диспластический

Невус диспластический является предшественником меланомы и выделяется на основании клинических и патоморфологических признаков. Могут быть спорадическими или семейными; последние трансформируются в меланому в 100% случаев.

Клиническая картина

Диспластические невусы чаще бывают множественными, диаметром более 5 мм, неправильной формы, с нечеткими границами и неравномерной пигментацией – от черно-коричневого до розово-красного цвета. Они чаще располагаются на спине, нижних конечностях, волосистой части головы, грудной клетке, ягодицах, на половых органах. Клинические и патоморфологические признаки диспластического невуса коррелируют далеко не всегда. Поэтому термин «диспластический невус» используется при наличии клинических и гистологических критериев, а при выявлении только клинических признаков употребляется термин «клинически атипичный невус».

Патоморфология. Большинство диспластических невусов являются вариантами приобретенного сложного меланоцитарного невуса, реже пограничного или врожденного, иногда веретенноклеточного невуса. На этом фоне выделяют следующие специфические признаки: лентигиозную меланоцитарную гиперплазию (увеличение количества и размера меланоцитов по протяжению базального слоя эпидермиса); слияние отдельных гнезд меланоцитов и невусных клеток; удлинение сети эпидермальных гребней; атипия клеток (увеличение соотношения ядро/цитоплазма, отдельных меланоцитов, усиление окраски ядра, редкие фигуры митоза); характер местного ответа (наличие лимфоцитарного инфильтрата, повышение васкуляризации подлежащей дермы, фиброплазия коллагена сосочкового слоя дермы).

Для окраски невусных клеток используются моноклональные антитела HMB-45. Степень риска трансформации диспластического невуса в меланому оценивают по рабочей классификации невусов. В соответствии с ней на основании наличия в личном и семейном анамнезе большого количества множественных невусов и меланомы диспластические невусы делят на 4 категории от А до D. Риск развития меланомы лишь незначительно повышен при наличии у больных невусов категории А и в сотни раз выше - категории D.

Диагноз диспластического невуса подтверждают результатами двух биопсий с разных участков поражения. Если диагноз подтвержден, проводят обследование родственников I степени и собирают данные о наличии меланомы в семье. После этого, обнаруженный у больного невус, относят к одной из категорий классификации.

Таблица. **Классификация диспластических невусов**

Категория диспластических невусов	Личный анамнез (наличие меланомы)	Семейный анамнез	
		Наличие множественных меланоцитарных невусов	Наличие меланомы
A	Нет	Нет	Нет
B	«	Да	«
C	Да	Нет	«
D	«	Да	Да

Лечение: диспластические невусы при необходимости удаляют хирургическим путем у онкологов, особенно если они локализируются на волосистой части головы, спине и других местах, трудных для самоосмотра. Больным с диспластическим невусом сообщают о признаках его трансформации в меланому, рекомендуют избегать пребывания на солнце, при выходе на улицу регулярно использовать солнцезащитные кремы.

Профилактика. Характер профилактических мер также зависит от категории процесса. При наличии невуса категории А особое внимание больных обращают на появление признаков, подозрительных на меланому; при категории D требуется не только регулярное наблюдение за больным, но и за членами его семьи. Динамическое исследование цветных фотографических снимков с очагов поражения не исключает необходимости периодического проведения диагностических биопсий. Частота серийных фотографических исследований зависит от стабильности опухоли. При нестабильных поражениях необходим осмотр 1 раз в 3 мес., при более стабильных – раз в 6-12 мес. В случае возникновения изменений между осмотрами больной должен немедленно обратиться к врачу. Подобные меры надежно предотвращают случаи смерти от меланомы.



Рис. Невус диспластический

Меланома

Современные эпидемиологические исследования четко установили стремительный рост заболеваемости меланомой кожи (МК) в разных странах, в том числе и в России, что позволяет рассматривать этот факт, как общую тенденцию в мире. Одним из основных пусковых механизмов, лежащих в основе этого явления, считается произошедшее за последнее время по различным причинам увеличение суммарного времени воздействия ультрафиолетовой части спектра естественного солнечного света на кожу человека, не всегда генетически к этому подготовленную. Избыточная инсоляция приводит не только к повреждению кератино- и меланоцитов, но и вызывает специфическую иммуносупрессию, связанную с нарушением функции естественных клеток-киллеров, что сопровождается повышенным риском развития неходжкинских лимфом и опухолей кожи, включая меланому.

В России, по данным Е.М. Аксель с соавторами, в 1999 году в структуре онкозаболеваемости доля МК у мужчин составила 1%, у женщин – 1,6%. По сравнению с 1990 годом эти цифры возросли на 12-16%. Темп прироста стандартизованных показателей заболеваемости МК в России с 1992 по 1999 гг. оказался равным 30%, уступая лишь раку щитовидной и предстательной желез. Следует отметить, что среди всех злокачественных опухолей кожи меланома занимает особое место. Так, составляя структурно не более 10% от всех форм рака кожи, она ответственна за 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных опухолей кожи. Причина этого феномена состоит в том, что в отличие от базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи меланома в значительно большей степени представляет собой модель злокачественной опухоли, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но в значительно большей степени развитие отдаленных метастазов в различных тканях и внутренних органах.

Меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся чаще из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланины. Одна из наиболее опасных злокачественных опухолей человека, часто рецидивирующая и метастазирующая лимфогенным и гематогенным путём почти во все органы. Меланома преимущественно локализуется в коже, реже – сетчатке глаза, слизистых оболочках (полость рта, влагалище, прямая кишка). Сначала большинство меланом растет в пределах эпидермиса (фаза радиального роста, преинвазивная стадия), а затем прорастает в дерму (фаза вертикального роста, инвазивный рост). Кровеносные и лимфатические сосуды дермы служат путями распространения метастазов. Даже на преинвазивной стадии опухоль легко узнать по окраске, которой она обязана пролиферации атипичных меланоцитов, как правило, продуцирующих меланин. **Эпидемиология.** Количество зарегистрированных новых случаев ежегодно повышается. По данным ВОЗ, ежегодно во всем мире регистрируется приблизительно 48 000 смертей, связанных с меланомой. В среднем заболеваемость в России составляет 4,1 случая на 100000 населения. Наибольшая заболеваемость отмечена в возрасте 75-84 лет.

Факторы риска и причины

- Фенотип – белая кожа, светлые (голубые) глаза, светлые волосы и розовые веснушки. При этом наиболее подвержены к развитию опухоли лица с I и II фототипом и наименее с V и VI.
- Наличие в анамнезе солнечных ожогов. При этом даже те из них (ожоги), которые были получены в детском, подростковом и юношеском возрасте могут сыграть роковую роль в развитии опухоли в последующие годы.
- Избыточное воздействие ультрафиолетового излучения — даже искусственного в солярии.
- Синдром диспластического невуса или атипичные родинки.
- Наследственность – семейный анамнез меланомы. Нарушение функции супрессоров опухолевого роста, одним из которых является CDKN2A, локус хромосомы

9p21, кодирующий белки p16 и p14ARF и второй — ген CDK4 (cyclin-dependent kinase 4) с локализацией в хромосоме 12q14.

- Фактор множественности невусов (более 50) увеличивает риск развития меланомы.
- Пигментная ксеродерма.
- Уже ранее перенесённая меланома.
- Возраст старше 50 лет.
- Мужской пол.

Классификация.

Меланома кожи. *Поверхностно-распространяющаяся меланома*, 70 % случаев: как правило, развивается у женщин, характеризуется горизонтальным ростом и, в общем, имеет благоприятный прогноз. *Узловая меланома (нодулярная)*, 15 % случаев: встречается чаще у мужчин, характеризуется ростом в толщу кожи, считается самым неблагоприятным в плане прогноза, типом. *Акролентигинозная меланома*, 10 %: известна и как подногтевая меланома. Растёт также на кончиках пальцев, ладонях. Встречается чаще всего у темнокожих лиц. *Меланома типа злокачественного лентиго*, 5 %: развивается на фоне пигментного пятна (родинки), как правило, на лице, главным образом у женщин. Характеризуется горизонтальным, медленным ростом и имеет наиболее благоприятный прогноз. Ахроматическая меланома встречается очень редко.

Другие формы. *Лентигинозная меланома слизистых оболочек* — 1 % от общего числа меланом. Встречается в полости носа, рта, перианальной и вульвовагинальной областях. Характеризуется выраженной, неравномерной пигментацией. *Меланома сетчатки глаза.* Малигнизированная меланома мягких тканей (англ. malignant melanoma of soft parts или clear cell sarcoma) — растёт на связках и апоневрозах. Встречается во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков.

Традиционно меланома кожи считается злокачественной опухолью с переменным и зачастую непредсказуемым клиническим течением. В то же время локальная МК не является болезнью с однозначно плохим прогнозом. Стойкое излечение после хирургического иссечения первичного очага опухоли на ранних стадиях развития может быть достигнуто у 80–90% больных. С другой стороны, стандартная операция по удалению локальной инвазивной меланомы кожи далеко не всегда гарантирует больному возможность длительного безрецидивного выживания, под которым понимается не только отсутствие местного рецидива, но также и отдаленных метастазов. Такое различие в клиническом течении локальной меланомы кожи объясняется рядом свойств этой опухоли, установленных впервые более 30 лет назад.

Научный прогресс в понимании биологических свойств МК человека был достигнут в конце 60-х годов XX века и связан с именами двух американских ученых-патологов Кларка и Бреслоу. В 1967 году W.H. Clark внедрил в рутинную практику микроскопической диагностики меланомы кожи определение уровня инвазии опухоли в нижележащие слои дермы. Впервые была предложена методика микростадирования локальной меланомы кожи, которая хорошо коррелировала с возможным прогнозом болезни и основывалась на анатомическом строении кожи. Автором метода было предложено выделять 5 уровней инвазии меланомы кожи в дерме. I уровень — клетки меланомы находятся в пределах эпидермиса и характер инвазии соответствует меланоме in situ; II уровень — опухоль разрушает базальную мембрану и инвазирует верхние отделы сосочкового слоя дермы; III уровень — клетки меланомы заполняют весь сосочковый слой дермы, но не проникают в подлежащий ретикулярный слой; IV уровень — инвазия ретикулярного слоя дермы; V уровень — инвазия подлежащей жировой клетчатки.

В 1970 году A. Breslow предложил еще одну методику установления микростадии первичной меланомы кожи. Суть ее заключалась в измерении толщины опухоли или ее максимального вертикального размера в миллиметрах. На практике для этого используется микрометр, установленный в окуляре микроскопа, с помощью которого производится замер наибольшего вертикального сечения опухоли. Верхней границей этого замера слу-

жит гранулярный слой эпидермиса, а нижней – наиболее глубоко расположенные клетки меланомы в структурах дермы или подкожно-жировой клетчатки.

Стадии развития меланомы кожи

Микростадии по Clark 1967 г.

Уровень I: все опухолевые клетки находятся в эпидермисе, до базальной мембраны

Уровень II: клетки опухоли инфильтрируют сосочковый слой дермы

Уровень III: опухоль достигает границы между сосочковым и сетчатым слоями дермы

Уровень IV: опухолевые клетки обнаруживаются в сетчатом слое дермы

Уровень V: опухоль прорастает в жировую клетчатку

Стадии по Breslow 1970 г.

Тонкая: глубина инвазии меньше 0,75 миллиметров

Промежуточная: глубина инвазии 0,76 - 0,99 миллиметров

Толстая (глубокая): глубина инвазии больше 4 миллиметров

Стадии меланомы кожи. В настоящее время в мире для этой цели используется объединенная TNM/UICC/AJCC система стадирования меланомы кожи, разработанная совместно Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) и Комитетом по TNM классификации Международного противоракового союза (UICC). При гистологическом исследовании первичной опухоли акцент делается на толщину опухоли по Бреслоу и ее изъязвление; при определении характера поражения лимфатических узлов в качестве основных факторов прогноза рассматривается количество пораженных узлов, способ выявления (клинически или при гистологическом исследовании), а также присутствие изъязвления на поверхности первичной опухоли; при характеристике отдаленных метастазов учитывается их локализация и уровень ЛДГ; присутствие изъязвления на поверхности первичной опухоли ухудшает прогноз заболевания на I, II и III стадиях; случаи транзиторных метастазов и сателлитных поражений в зоне первичной опухоли выделены в отдельную IIIС стадию.

Новая редакция объединенной TNM/UICC/AJCC системы стадирования меланомы кожи

	критерии	Определение
Т - первичная опухоль	pT ₁	1,0 pT _{1a} уровень II или III инвазии без изъязвления pT _{1b} уровень IV или V инвазии с изъязвлением
	pT ₂	1,1-2,0 pT _{2a} без изъязвления pT _{2b} с изъязвлением
	pT ₃	2,01-4,0 pT _{3a} без изъязвления pT _{3b} с изъязвлением
	pT ₄	4,0 pT _{4a} без изъязвления pT _{4b} с изъязвлением
N – регионарные лимфоузлы	pN ₁	1 л/у с метастазами N _{1a} микрометастаз* N _{1b} микрометастаз**
	pN ₂	2-3 л/у с метастазами N _{2a} микрометастаз* N _{2d} микрометастаз** N _{2c} транзиторные метастазы/сателлиты, без регионарных метастазов
	pN ₃	4 и более л/у с метастазами или транзиторные метастазы/сателлиты с регионарными метастазами
M- отдаленные метастазы	M ₁	M _{1a} Кожа, подкожная клетчатка или нерегинальные лимфоузлы M _{1b} легкие M _{1c} другие органы или любая локализация с подъёмом

уровня ЛДГ

микрочелстаз* выявлен при биопсии сторожевого л/у или профилактической лимфоденэктомии

микрочелстаз** выявлен клинически и подтвержден гистологическим заключением

Группировка по стадиям

Стадия IA	pT1	N ₀	M ₀
Стадия IB	pT1	N ₀	M ₀
	pT2	N ₀	M ₀
Стадия IIA	pT2	N ₀	M ₀
	pT3	N ₀	M ₀
Стадия IIB	pT3	N ₀	M ₀
	pT4	N ₀	M ₀
Стадия IIC	pT4	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	pT _{1a-4a}	N _{1a,2a}	M ₀
Стадия IIIB	pT _{1a-4a}	N _{1b,2b,3c}	M ₀
	pT _{1b-4b}	N _{1a,2a,2c}	M ₀
стадия IIIC	pT _{1b-4b}	N _{1b,2b}	M ₀
	pT любое	N ₃	M ₀
Стадия IV	pT любое	N любое	M ₁

Варианты меланомы

Поверхностно распространяющаяся меланома

Поверхностно распространяющаяся меланома - самая частая злокачественная опухоль меланоцитарного происхождения у белого населения. Опухоль возникает чаще всего в верхней части спины и растет медленно, годами. Эта форма меланомы характеризуется относительно благоприятным прогнозом, что связано с присутствием двух фаз в ее развитии. Фаза радиального роста обладает низким потенциалом метастазирования (II уровень инвазии по Кларку) и может продолжаться в течение нескольких лет (до 10). Фаза радиального роста, тем не менее, облигатно переходит в фазу вертикального роста, которая характеризуется инвазией клеток опухоли в ретикулярный и подкожно-жировой слои и высоким потенциалом метастазирования.

Эпидемиология

Возраст. Пол. 30-50 лет. Половина больных – старше 37 лет. Женщины болеют несколько чаще.

Частота. На долю поверхностно распространяющейся меланомы приходится 70% случаев меланомы среди белого населения.

Факторы риска

Предшественники меланомы – диспластический невус, врожденный невоклеточный невус.

Меланома в семейном анамнезе – у родителей, детей, братьев или сестер.

Светлая кожа (светочувствительность I и II типов).

Избыточная инсоляция, особенно в детском возрасте.

Локализация. Опухоль возникает чаще всего в верхней части спины, реже на передней поверхности туловища, бедер, голеней. Изредка – участки тела, закрытые купальным костюмом, плавками, бюстгалтером.

Клиническая картина.

Поверхностно распространяющаяся меланома – чаще всего одиночное образование, первично-множественные опухоли встречаются редко. Клинические изменения вначале про-

являются участком пигментации 2-3 мм. В течение нескольких месяцев или лет пятно растет только по периферии, уплотняется, превращаясь в бляшку, на фоне которой впоследствии появляется один или несколько узлов. Средний размер образования – 8-12 мм (новые образования – от 5 до 8 мм, более старые – от 10 до 25 мм). Цвет темно-коричневый или черный с беспорядочными вкраплениями розового, серого и синевато-серого. Белые участки соответствуют участкам спонтанной регрессии опухоли. Иногда в центре ее благодаря частичной регрессии происходит исчезновение пигмента, а край становится черным, плотным, серпигинозным. Уже в период роста пятна возможны метастазы в регионарные лимфатические узлы.

Дополнительные исследования:

Биопсия. Оптимальный способ – тотальная биопсия. Если тотальная биопсия невозможна, например, из-за крупных размеров образования, можно ограничиться пункционной или инцизионной биопсией.

Патоморфология кожи.

Атипичные меланоциты иммуногистохимически окрашиваются на белок S-100 и на антиген меланоцитов HMB-45.



Рис. Поверхностно распространяющаяся меланома

Узловая меланома

Узловая меланома занимает второе место по частоте после поверхностно распространяющейся. Узловатая меланома растет довольно быстро (от 4 мес. до 2 лет) – на чистой коже или из пигментного невуса. Узловая меланома в своем развитии проходит только фазу вертикального роста, обычно характеризуется инвазией опухолевых клеток в глубокие слои дермы (III, IV и V уровни инвазии) и обладает значительно худшим прогнозом.

Возраст. Пол. Половина больных старше 50 лет. Мужчины и женщины болеют одинаково часто.

Частота. На долю узловой меланомы приходится от 15 до 30% всех случаев меланомы.

Факторы риска. Диспластический невус, врожденный невоклеточный невус, меланоз Дюбрея, меланома в семейном анамнезе и избыточная инсоляция, особенно в детском возрасте.

Локализация. Опухоль встречается в основном на участках тела, сравнительно редко подвергающихся действию солнечного света.

Клиническая картина

Опухоль равномерно приподнята над уровнем кожи и представляет собой толстую бляшку, а при экзофитном росте – выступающий круглый узел или полип. Окраска обычно равномерная, темно-синяя или иссиня-черная; реже встречаются слабо пигментированные или беспигментные узловые меланомы, которые легко принять телеангиэктатическую гранулему или другое непигментное новообразование.

В случае развития опухоли из лентиго появляется узел, правильной, овальной или круглой формы, с четкими границами, равномерно приподнятый над уровнем окружающей неизменной кожи, напоминающий вишню. Размеры опухоли на ранних стадиях – 1-3 см, впоследствии – намного больше. Цвет – темно-синий, черный или свинцово-серый; некоторые образования бывают розовыми (беспигментными) с коричневым налетом. Ее поверхность может изъязвляться и покрываться кровянистыми корками.

При развитии узловой меланомы на фоне пигментного невуса изменяется его окраска на отдельных участках – становится темно-бурой, черной. Наряду с этим отмечается рост опухоли по периферии и экзофитно. Она становится бугристой, плотной, ее поверхность, лишенная кожного рельефа, становится глянцевитой. Нередко вокруг такого очага появляются черные узелки отсевов.

- Другие органы – увеличение регионарных лимфоузлов.

Дифференциальный диагноз

Гемангиома (растет медленнее, чем узловая меланома); телеангиэктатическая гранулема (растет очень быстро, за несколько недель); пигментированная форма базально-клеточного рака кожи (бывает почти неотличима от узловой меланомы, за исключением более твердой консистенции, так что правильный диагноз устанавливают только гистологически);

Голубой невус (появляется в детстве). Узел, появившийся от 6 мес. до 1 года тому назад и напоминающий ягоду черники, подлежит тотальной биопсии (при очень больших размерах – инцизионной биопсии) для постановки гистологического диагноза.

Синонимы: узловатая меланома, нодулярная меланома.



Рис. Узловая меланома

Меланома типа злокачественного лентиго

Меланома типа злокачественного лентиго встречается значительно реже. Она, как и поверхностно–распространяющаяся меланома, в своей эволюции претерпевает двухфазность процесса, причем фаза радиального роста при этом типе опухоли может длиться гораздо дольше – 10, 20 и более лет. При этом она имеет свои отличия от таковой при поверхностно распространяющемся типе меланомы. Условно можно выделить две стадии в фазе радиального роста при меланоме кожи типа злокачественного лентиго. Первая стадия не является инвазивной и соответствует злокачественному лентиго – облигатному предраку. Вторая стадия этого процесса знаменует собой начало инвазивного роста и переход злокачественного лентиго в меланому типа злокачественного лентиго. Степень инвазии в данном случае менее выражена, чем при меланоме поверхностно распространяющегося типа. Тот же самый феномен развития – местный рост в глубину дермы и подкожно–жирового слоя характерен и для меланомы типа злокачественного лентиго в фазе вертикального роста. Однако эта фаза здесь может развиваться в течение ряда лет, а не месяцев, как при меланоме поверхностно распространяющегося типа, что объясняет отсутствие резких скачков в биологическом течении опухоли и низкий риск развития метастазов. Прогноз при этой форме меланомы более благоприятный, чем при поверхностно распространяющемся типе.

Патогенез. Ведущую роль в патогенезе опухоли играет инсоляция. Практически у всех больных злокачественным лентиго и лентиго-меланомой имеются признаки тяжелого повреждения кожи солнечными лучами (телеангиэктазии, атрофия кожи, солнечный кератоз, веснушки, базальноклеточный рак)

Возраст. Пол. Половина больных лентиго-меланомой старше 65 лет.

Мужчины и женщины болеют одинаково часто.

Частота. На долю лентиго-меланомы приходится от 5 до 10% случаев первичной меланомы кожи.

Провоцирующие факторы. Такие же, как для плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи: пожилой возраст и работа на открытом воздухе (группы риска – фермеры, моряки, строители).

Локализация. Злокачественное лентиго и лентиго-меланома: одиночное образование на открытом участке тела – лице, шее, предплечьях, тыльной поверхности кистей, изредка на голенях.

Клиническая картина.

Развитие лентиго-меланомы из злокачественного лентиго занимает несколько лет, иногда – до 20. В начале она представляет собой медленно растущее неравномерно пигментированное пятно, размером от 3 до 20 см и более, с неправильными очертаниями, напоминающими географическую карту с неровными, но четкими границами (злокачественное лентиго • ограниченный предраковый меланоз Дюбрея).

Признаками перерождения злокачественного лентиго в лентиго-меланому являются: появление темно-коричневых или черных участков, образование папул или узлов. Кроме того, встречаются серые (очаги регрессии опухоли) и синие (скопления меланоцитов в дерме) участки. Папулы и узлы – синие, черные или розовые. Изредка лентиго-меланома бывает беспигментной.

Другие органы. Возможно увеличение регионарных лимфоузлов.

Патоморфология кожи. Злокачественное лентиго нередко захватывает волосные фолликулы и поэтому даже в преинвазивной стадии прорастает довольно глубоко в дерму.

Дифференциальный диагноз

Старческая кератома – цвет может быть таким же темным, но опухоль представлена только папулами или бляшками с характерной бородавчатой поверхностью, на которой видны мелкие углубления и роговые кисты; при поскабливаниях возникает шелушение.

Старческое лентиго • подобно злокачественному лентиго, представляет собой пятно • не бывает таким неравномерно и интенсивно окрашенным; • черный и темно-коричневый цвета нехарактерны.

Лечение

Иссечение. Расстояние от края опухоли до границ резекции должно составлять как минимум 1 см, если только плоский компонент образования не захватывает какой-либо важный орган. При определении границ опухоли помогает осмотр под лампой Вуда. Чем больше расстояние от края опухоли до границ резекции, тем лучше. В глубину разрез должен достигать фасции. Может потребоваться трансплантация кожи. Если лимфоузлы не пальпируются, их не удаляют.

Синонимы: • лентиго-меланома • лентигинозная меланома • меланома типа злокачественного лентиго.



Рис. Меланома типа злокачественного лентиго.

Акральная лентигинозная меланома

Акральная лентигинозная меланома — это особая форма меланомы. В отличие от других форм меланомы опухоль не обладает ярко выраженными клиническими признаками. В фазе радиального роста она представляет собой темно-коричневое, черно-синее или черное пятно, окрашенное почти равномерно, с размытыми границами. Акрально-лентигинозная меланома чаще всего локализуется на коже ладоней и подошв, в области ногтевого ложа. По своим морфологическим особенностям она в значительной степени схожа с поверхностно распространяющейся МК и также имеет двухфазность развития: фазу горизонтального и вертикального роста. В то же время отмечено, что этот тип опухоли отличается более агрессивным характером течения, чаще и раньше метастазирует. В определенной степени этот факт объясняется тем, что специфическая локализация затрудняет естественную визуализацию опухоли и акрально-лентигинозная меланома кожи в большинстве случаев диагностируется уже на стадии инвазивного роста.

Частота. На долю акральной лентигинозной меланомы приходится 7-9% всех случаев меланомы и от 2 до 8% случаев меланомы среди белого населения.

Возраст. Пол. Половина больных старше 65 лет. Мужчины болеют в 2-3 раза чаще.

Локализация. Возникает на ладонях, подошвах, ногтевом ложе и на границе кожи и слизистых (рта, половых органов, заднепроходного канала). Подногтевая форма этой опухоли чаще всего поражает большие пальцы рук и ног.

Клиническая картина.

Опухоль растет медленно, от ее появления до постановки диагноза обычно проходит около 2,5 лет.

Подногтевая форма акральной лентигинозной меланомы: обычно поражает большие пальцы рук и ног, возникает на ногтевом ложе и за 1-2 года распространяется на матрикс ногтя, эпонихий и ногтевую пластинку. Вначале появляется пятно, которое постепенно распространяется по ногтевому ложу и захватывает ногтевую пластинку. В фазе вертикального роста появляются узлы, изъязвление, возможна деформация ногтя. Цвет образования темно-коричневый или черный; нередко окрашен весь ноготь. Узлы и папулы часто бывают беспигментными.

Ладонно-подошвенная форма акральной лентигинозной меланомы в фазе радиального роста представляет собой медленно растущее коричневатое-черное или синеватое пятно, может достигать больших размеров (8-12 см), особенно при локализации на подошве; в фазе вертикального роста на его фоне появляются папулы и узлы. Форма опухоли неправильная, как у лентиго-меланомы. Границы чаще четкие, но могут быть и размытыми. Окраска неравномерная, могут отмечаться коричневые, черные, синие и бледные (беспигментные) участки.

Синонимы: • акральная меланома • акрально-лентигинозная меланома.



Рис. Акрально-лентигинозная меланома.

Другие меланомы

Лентигинозная меланома слизистых оболочек – 1 % от общего числа меланом. Встречается в полости носа, рта, перианальной и вульвовагинальной областях, имеет гистологическое сходство с ладонно-подошвенной формой меланомы. Характеризуется

пигментацией неправильной формы, и лишь позже становится приподнятой над уровнем слизистой оболочки.

Малигнизированная меланома мягких тканей (англ. malignant melanoma of soft parts или clear cell sarcoma) – растёт на связках и апоневрозах. Встречается во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков.

Десмопластическая меланома

Термин «десмоплазия» означает разрастание соединительной ткани. Десмопластической меланомой называют несколько необычных разновидностей меланомы, обладающих сходными гистологическими чертами: • выраженной пролиферацией фибробластов наряду с незначительной (или вообще отсутствующей) пролиферацией атипичных меланоцитов на границе эпидермиса и дермы; • нейротропизмом, то есть сосредоточением роста опухоли вокруг нервных волокон; • наличием в коллагеновом матриксе веретенообразных иммуногистохимически окрашиваемых на белок S-100 (окрашивание на антиген меланоцитов НМВ-45 может быть отрицательным).

Частота. Редкая опухоль.

Возраст. Пол. 30-90 лет. Половина больных на момент постановки диагноза старше 56 лет. Женщины болеют чаще.

Провоцирующие факторы. В патогенезе десмопластической меланомы немаловажную роль играет ультрафиолетовое излучение. Десмопластическая меланома нередко развивается из лентиго-меланомы.

Локализация. 85% десмопластических меланом локализуются на голове и шее, чаще всего – на лице. Изредка их находят на туловище, кистях и стопах.

Клиническая картина

На ранних стадиях – неравномерно окрашенное пятно неправильных очертаний, напоминающее лентиго, на фоне которого иногда можно видеть мелкие сине-серые узелки. В последующем развивается папула или внутрикожный узел, плотные на ощупь, при этом эпидермис может быть не изменен.

Растет десмопластическая меланома медленно, от нескольких месяцев до многих лет.

Опухоль очень часто бывает беспигментной. Если же атипичные меланоциты, расположенные в дерме, вырабатывают меланин, опухоль приобретает синюю или серую окраску.

Патоморфология кожи. В эпидермисе отмечается пролиферация атипичных меланоцитов на границе эпидермиса и дермы. Меланоциты расположены беспорядочно или образуют гнезда. В коллагеновом матриксе разбросаны веретенообразные клетки, которые иммунохимически окрашиваются на белок S-100. В этих клетках иногда обнаруживают свободные меланосомы и премеланосомы. В краевой части опухоли встречается небольшие скопления лимфоцитов. Для десмопластической меланомы характерен нейротропизм: опухолевые клетки, похожие на фибробласты, расположены внутри эндоневрия и вокруг мелких нервов. Толщина опухоли, как правило, превышает 2 мм. Обычно находят сопутствующие изменения, характерные для тяжелого повреждения солнечными лучами.

Дифференциальный диагноз.

Базальноклеточный рак кожи, голубой невус, клеточный голубой невус, невус Шпиц, метастазы меланомы в кожу, злокачественное лентиго, лентиго-меланома.

Злокачественная меланома отличается от пигментированной базалиомы • наличием гладкой куполообразной или бугристой темно-коричневой либо черной бляшки • которая легко травмируется и кровоточит • чаще развивается из предшествовавшего ей предракового меланоза Дюбрея, голубого или гигантского бородавчатого пигментного невуса • определенное значение имеет локализация очагов поражения, поскольку очаги пигментированной базалиомы располагаются преимущественно на лице, а злокачественная меланома — на любых участках кожного покрова.



Рис. Меланома слизистых

Методы диагностики меланомы

Дерматоскопия – самая ранняя диагностика меланомы. При этом можно с высокой вероятностью определить, является ли невус опасным или нет на основании системы ABCDE, предложенную Freedman в 1985 году.

- A – asymmetry, асимметричность родинки
- B – border irregularity, неровный край
- C – color, неодинаковый цвет разных частей родинки
- D – diameter, диаметр родинки более 6 миллиметров
- E – evolving, изменчивость родинки

Окончательный диагноз меланомы может быть установлен только после *гистологического исследования*, проведенного после тотального удаления невуса (опухоли) с достаточным захватом здоровых тканей. Предоперационная биопсия с помощью иглы или частичного удаления противопоказана, во избежание распространения меланомы. Определяется глубина прорастания (Clark, Breslow) и митотический индекс.

ЛДГ – *лактатдегидрогеназа*, помогает установить наличие метастазов в печени.

Компьютерная томография, магнитно-ядерный резонанс и сцинтиграфия (радиоизотопное исследование) с изотопом фосфора применяется для обнаружения метастазов в лимфоузлы и другие органы.

Метод биопсии «сторожевого» или «часового» лимфоузла, который уже получил широкое распространение в мире, как стандартный метод диагностики микрометастатического поражения регионарных лимфоузлов. Метод основан на предположении, согласно которому метастазы в регионарных лимфатических узлах возникают в определенном порядке, обусловленном анатомическими особенностями лимфооттока от того или иного участка кожи. При этом, как правило, один или несколько регионарных лимфоузлов, называемых «сторожевыми», первыми стоят на пути оттока лимфы и, следовательно, первыми поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками. Метод позволяет выявлять микрометастазы МК в клинически неизмененных регионарных лимфатических узлах. Он также позволяет отказаться от выполнения профилактических лимфодиссекций – травматичных оперативных вмешательств, нарушающих естественную циркуляцию лимфы и увеличивающих риск локальной диссеминации.

Лечение. Современные подходы к лечению МК различаются в зависимости от стадии заболевания и могут быть представлены следующим образом.

Хирургический метод лечения остается ведущим для больных МК с первичной опухолью и/или регионарными метастазами. Основные рекомендации по хирургическому иссечению первичной меланомы касаются границ отступа от опухоли. В настоящее время четко показано, что широкое иссечение (4-5 см от краев опухоли) не улучшает ни непосредственных, ни отдаленных результатов лечения. Общепринято, что для меланомы *in situ* адекватным является отступ 0,5-1 см, при предполагаемой толщине опухоли до 1 мм отступ составляет 1 см, при толщине опухоли 1-4 мм - 2 см. И лишь при первичных опухолях с выраженной инвазией (более 4 мм толщиной) может быть рекомендован отступ, превышающий 2 см.

Долгое время оставался нерешенным вопрос о целесообразности выполнения *профилактических лимфодиссекций* у больных МК без клинически определяемых метастазов в регионарные лимфоузлы. Проведенные проспективные клинические исследования не показали какого-либо позитивного эффекта профилактической лимфаденэктомии на общую выживаемость больных, в связи с чем рутинное выполнение таких операций не рекомендуется.

Из представленных выше данных, касающихся прогноза заболевания, становится ясно, что основными категориями больных, которым показано дополнительное *профилактическое (адьювантное) лечение*, являются больные, имеющие промежуточный и высокий риск последующего возникновения рецидивов и метастазов заболевания, после иссечения у них инвазивной меланомы кожи и/или метастазов в периферические лимфоузлы. По данным статистики, больные с толщиной первичной опухоли, превышающей 4 мм, а также в случае развития метастазов МК в регионарные лимфоузлы имеют высокий риск прогрессирования заболевания, и 50-80% таких больных погибают в течение двух лет с момента установления диагноза.

Очевидно, что больные с поверхностными формами опухоли (при толщине первичной опухоли до 2 мм) не нуждаются в такого вида терапии, поскольку могут быть излечены хирургическим методом, а также еще и потому, что на сегодняшний день эти виды терапии еще недостаточно совершенны. При своевременном выявлении опухоли на ранних, начальных этапах развития хирургическое лечение может рассматриваться, как адекватный метод, приводящий к тому, что 80-90% больных переживают 10-летний рубеж без проявлений болезни. В то же время у больных с отдаленными метастазами шанс на использование профилактического лечения уже упущен – они нуждаются в интенсивной полихимиотерапии, эффективность которой, к сожалению, остается неудовлетворительной.

Проблема лекарственной профилактики метастазов меланомы кожи после хирургического лечения у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания продолжает оставаться важной и актуальной, поскольку, как и 15-20 лет назад, несмотря на огромное количество проведенных исследований, сегодня в мире не существует общепринятой тактики лечения этой категории больных.

С профилактической целью при МК использовались как биологически активные вещества, обладающие иммуногенными свойствами (*Corynebacterium parvum*, вакцина БЦЖ, интерфероны), так и химиотерапевтические препараты (в основном производные имидазол-карбоксамидов и нитрозомочевины). Если говорить о профилактической химиотерапии и в первую очередь об использовании дакарбина, как препарата, наиболее широко применяемого в лечении МК, следует отметить, что этот вид адьювантного лечения получил активное распространение в России, причем не только у больных, перенесших лимфаденэктомию по поводу метастазов МК в регионарные лимфоузлы, но и после хирургического иссечения первичной опухоли, как наиболее доступный. Между тем многочисленные зарубежные и отечественные данные свидетельствуют об отсутствии достоверного эффекта такого лечения на общую или безрецидивную выживаемость больных.

Аналогичные результаты получены и для других химиопрепаратов, обладающих, кроме того, более выраженной токсичностью.

В то же время нами был отмечен определенный профилактический потенциал аранозы, нового отечественного нитрозопроизводного, разработанного в РОНЦ РАМН. В ходе исследования установлено, что араноза обладает сдерживающей активностью в отношении роста скрытых микрометастазов МК у больных с высоким риском прогрессирования. Вместе с тем необходимы крупномасштабные рандомизированные исследования, направленные на накопление опыта профилактического использования препарата.

Другим направлением в современной системе профилактического лечения больных МК с неблагоприятным прогнозом является иммунотерапия рекомбинантным интерфероном (рИФ- α), который благодаря своим уникальным биологическим свойствам в течение длительного времени находится в центре внимания исследователей. Говоря о меланоме кожи, следует отметить, что основанием для изучения возможностей профилактического лечения послужили данные о том, что применение рИФ- α является эффективным у 10-15% больных с метастатической МК, вызывая в одной трети случаев стойкие длительные ремиссии. К настоящему времени проведено большое количество проспективных кооперированных исследований, выполненных ведущими исследовательскими группами США и Европы, с целью изучить эффективность различных дозовых режимов двух основных препаратов рИФ – α -2a и α -2b у больных МК II и III стадий. Как и в случае с профилактической химиотерапией, полученные результаты достаточно противоречивы и не позволяют окончательно оценить роль и место адъювантной иммунотерапии рИФ- α в общей системе профилактического лечения больных МК с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Говоря о лечении метастатической МК, следует признать, что возможности лекарственной терапии очень ограничены и не могут удовлетворять клиницистов. Несмотря на появление новых противоопухолевых препаратов и их многочисленных комбинаций, в том числе с различными биологически активными веществами, за последние 30 лет так и не было достигнуто значительного улучшения выживаемости больных на этапе реализации отдаленных метастазов. Медиана выживаемости больных с IV стадией заболевания составляет около 6-8 месяцев, а 5-летняя выживаемость не превышает 5%. Основную причину неудач исследователи видят в высокой устойчивости опухоли к основным группам химиотерапевтических препаратов, применяемых в онкологии. В результате только производные имидазолкарбоксамидов, мочевины, платины, винкаалкалоиды и таксаны, оказывающие регистрируемый клинический эффект на рост метастазов в 10-20% случаев, продолжают оставаться препаратами выбора при лечении диссеминированных форм заболевания.

Прогноз при различных клинических формах меланомы зависит прежде всего от продолжительности фазы радиального роста, которая у лентиго-меланомы составляет от нескольких лет до нескольких десятилетий, у поверхностно распространяющейся меланомы – от нескольких месяцев до 2 лет, а у узловой меланомы не превышает 6 мес. Поскольку в фазе радиального роста опухоль практически не метастазирует (а некоторые исследователи считают, что вообще не метастазирует), крайне важно выявить заболевание именно на этой стадии, то есть когда толщина опухоли не превышает 0,75 мм.

Рекомендации по периодичности врачебного контроля (в месяцах)				
Год с момента постановки диагноза	Толщина первичной опухоли, мм			
	<0,76	0,76-1,5	1,5-4,00	>4,00
1-й	12	6	3	2
2-й	12	6	3	2
3-й	12	6	4	3

4-й	12	12	4	3
5-й	12	12	6	6
Последующие	12	12	12	12

Оценка риска меланомы

1. Выясняют, не было ли в семье случаев меланомы или диспластических невусов (крупных, неправильных, бросающихся в глаза родимых пятен). Внимание: под словами «рак кожи» может скрываться как собственно рак, так и меланома, поэтому высказывания больного интерпретируют с осторожностью.

2. Определяют тип светочувствительности кожи. Для этого достаточно задать вопрос: «Легко ли вы загораете?»

- Если больной ответил «Да», у него III или IV тип светочувствительности кожи.
- Если больной ответил «Нет», у него I или II тип светочувствительности кожи.

Риск меланомы значительно выше у людей со светочувствительностью кожи I и II типов.

3. Осматривают кожные покровы и подсчитывают количество пигментных невусов. Наличие более 50 невусов диаметром > 2 мм означает повышенный риск меланомы. (Об этом же свидетельствуют и другие признаки, например рыжие волосы и веснушки, даже если у больного совсем нет невусов.) Внимательно осматривают пальцы рук и ног, ладони, подошвы и слизистые, особенно у представителей цветных рас; не забывают и о волосистой части головы.

4. Определяют тип обнаруженных невусов.

- Приобретенные невоклеточные невусы имеют диаметр менее 5 мм и, как правило, отчетливо возвышаются над уровнем кожи.
- Диспластические невусы выглядят плоскими (хотя при боковом освещении видно, что это не так), обычно имеют большие размеры (5 мм и более), темную, неравномерную окраску, неправильную форму и размытые границы.
- Врожденные невоклеточные невусы присутствуют с первой-второй недели жизни. Время появления невуса подтверждают детские фотографии больного и сведения, полученные от родителей или других родственников. Эти невусы приподняты над уровнем кожи, часто бывают покрыты терминальными волосами и имеют бугристую поверхность. Размеры невуса не имеют значения.

Предупреждение и раннее выявление меланомы у больных с пигментными образованиями

Рекомендации для врачей

1. Проводят гистологическое исследование всех пигментных образований с признаками злокачественного перерождения:

- Неправильная форма: напоминающая географическую карту, с «заливами» и «полуостровами».
- Неравномерная окраска: беспорядочное смешение различных оттенков красного, серого, синего с вкраплениями коричневого или черного цвета. Подозрительны также черные узлы правильной формы и неравномерно окрашенные, образования правильной формы.
- Быстрый рост невуса.

2. Все врожденные невоклеточные невусы независимо от их размера подлежат удалению. На протяжении жизни больного до операции невусы регулярно фотографируют. Обычно операцию проводят незадолго до начала полового созревания.

Гигантские невусы удаляют как можно раньше. При мелких невусах сроки операции зависят от клинической картины (светло-коричневая равномерная окраска — признак доброкачественности), от необходимости в общей анестезии и от степени инвалидизации в результате хирургического вмешательства.

3. Ставят вопрос об удалении любого пигментного образования, которое кажется врачу необычным.
4. Каждого больного с меланомой в анамнезе тщательно осматривают в поисках диспластических невусов и новых меланом. При диспластических невусах осмотры проводят каждые 6 мес.
5. Всех кровных родственников больных меланомой нужно обследовать в поисках диспластических невусов и первичных меланом. Риск меланомы у них повышен в 8—13 раз.
6. Тщательно осматривают кожные покровы и слизистые при любом обращении больного к врачу. У лиц белой расы прежде всего ищут крупные (более 1 см) невоклеточные невусы, диспластические невусы и пигментные образования на волосистой части головы, наружных половых органах, в перианальной области и на слизистых; у негров – пигментные образования на подошвах, ногтевых ложах и слизистых.

Советы больному

Всем больным рекомендуют обращаться к врачу в следующих ситуациях.

- Меланома у родственника.
- Светочувствительность кожи I или II типа, особенно при интенсивной или продолжительной инсоляции в детстве и юности.
- Любое врожденное пигментное образование.
- Появление любого нового пигментного образования после окончания полового созревания.
- Многочисленные (число которых невозможно определить) пигментные образования диаметром более 2 мм или любое пигментное образование диаметром более 5 мм.
- Изменение размеров, цвета или формы пигментного образования.
- Зуд или болезненность пигментного образования на протяжении 2 нед. и более.
- Пигментное образование, которое выглядит «уродливым» из-за своего размера, цвета или формы.

Люди со светочувствительностью кожи I и II типов никогда не должны загорать. Больные меланомой и больные с диспластическими невусами независимо от типа светочувствительности кожи никогда не должны загорать и никогда не должны работать на солнце без защитной одежды. При наличии диспластических невусов, меланомы в анамнезе, а также светочувствительности кожи I и II типов необходимы солнцезащитные средства с коэффициентом защиты более 30. Необходимо избегать искусственных источников ультрафиолетового излучения, то есть соляриев и кварцевых ламп.

ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Тесты

Инструкция: для каждого вопроса или незаконченного утверждения один или несколько ответов являются верными. Выберите:

А	В	С	Д	Е
если верно только 1,2,3	если верно только 1 и 3	если верно только 2 и 4	если верно только 4	если верно все

1. Пограничный пигментный невус

1. проявляется пятном, реже папулой, округлой или овальной формы, с гладкой поверхностью,
2. равномерной пигментацией от желтоватого до коричневого цвета,
3. Волос, в том числе и пушковых, никогда не бывает

4. Характерна неравномерная окраска
5. Вокруг имеется зона депигментации

2. Сложный невус

1. Клинически выглядит в виде темно-коричневой, иногда почти черной папулы, куполообразной формы, напоминающей бородавку.
2. Редко достигает 1 см в диаметре.
3. Часто отмечается рост щетинистых волос
4. Характерна неравномерная окраска
5. Волос, в том числе и пушковых, никогда не бывает

3. Меланоцитарные невусы могут быть

1. Врожденными,
2. Возникать после рождения (приобретенные невоклеточные невусы, диспластические невусы).
3. Располагаться на любых участках кожи.
4. Некоторые меланоцитарные невусы обладают злокачественным потенциалом.
5. Разрешаться самостоятельно

4. Невус Сеттона представляет собой

1. Пигментный невус с периферической зоной гиперпигментации.
2. Клинически выглядит в виде темно-коричневой, иногда почти черной папулы, куполообразной формы, напоминающей бородавку.
3. Часто отмечается рост щетинистых волос
4. Коричневую папулу округлой или овальной формы, диаметром до 5 мм, окруженную депигментированным или гипопигментированным ободком по периферии.
5. Часто отмечается изъязвление

5. Синий (голубой) невус представляет собой

1. Полусферическое образование, выступающее над уровнем кожи, с четкой границей
2. Поверхность невуса мягкая, без волос, имеет вид туго натянутой кожи.
3. Цвет его голубой или синий, реже коричневый.
4. Врожденным он никогда не бывает и нередко впервые появляется после полового созревания.
5. В большинстве случаев синий невус является солитарным (единичным) образованием.

6. Невус Шпиц

1. Это доброкачественная меланоцитарная опухоль.
2. Характеризуется быстрым ростом до диаметра 1-2 см, длительным существованием (в течение многих лет) и спонтанной инволюцией.
3. Роста волос в области опухоли нет.
4. При минимальной травме отмечается кровоточивость.
5. Опухоль чаще единичная, круглой или куполообразной формы, с гладкой или бородавчатой поверхностью

7. Монгольское пятно

1. При гистологическом исследовании меланоциты обнаруживаются в дерме.
2. Присутствует с рождения более чем у 80% детей негроидной и монголоидной расы
3. Почти всегда локализуется в пояснично-крестцовой области, реже - на спине, ягодицах,
4. При гистологическом исследовании меланоциты обнаруживаются в эпидермисе
5. Существует в течение жизни

8. Диспластический невус

1. Это пигментированные пятна неправильной формы и с нечеткими границами
2. Крупнее обыкновенных родимых пятен, достигая 5–12 мм в диаметре;
3. Продолжают возникать даже после 35 лет.
4. Пятна округлой правильной формы с четкими границами
5. Присутствует с рождения более чем у 80% детей негроидной и монголоидной расы

9. Признаками озлокачествления меланоцитарного невуса являются:

1. Увеличение площади и высоты элемента
2. Усиление интенсивности пигментации
3. Возникновение пигментного венчика или элементов-сателлитов
4. Воспалительная реакция в невусе
5. Изъязвление невуса

10. К клиническим признакам меланомы относятся все перечисленные, кроме:

1. Изменение размеров, ускорение роста опухоли
2. Границы неправильные – опухоль имеет «изрезанные» края
3. Одна половина опухоли не похожа на другую
4. Правильная форма, равномерный цвет
5. Окраска неравномерная

11. Для I уровня инвазии меланомы кожи в дерме по W.H. Clark характерно:

1. Опухоль разрушает базальную мембрану и инвазирует верхние отделы сосочкового слоя дермы;
2. Клетки меланомы заполняют весь сосочковый слой дермы, но не проникают в подлежащий ретикулярный слой;
3. Инвазия ретикулярного слоя дермы;
4. Клетки меланомы находятся в пределах эпидермиса и характер инвазии соответствует меланоме *in situ*;
5. Инвазия подлежащей жировой клетчатки

12. Для II уровня инвазии меланомы кожи в дерме по W.H. Clark характерно:

1. Клетки меланомы находятся в пределах эпидермиса и характер инвазии соответствует меланоме *in situ*;
2. Инвазия ретикулярного слоя дермы;
3. Опухоль разрушает базальную мембрану и инвазирует верхние отделы сосочкового слоя дермы;
4. Клетки меланомы заполняют весь сосочковый слой дермы, но не проникают в подлежащий ретикулярный слой;
5. Инвазия подлежащей жировой клетчатки

13. Для IV уровня инвазии меланомы кожи в дерме по W.H. Clark характерно:

1. Клетки меланомы находятся в пределах эпидермиса и характер инвазии соответствует меланоме *in situ*;
2. Опухоль разрушает базальную мембрану и инвазирует верхние отделы сосочкового слоя дермы;
3. Клетки меланомы заполняют весь сосочковый слой дермы, но не проникают в подлежащий ретикулярный слой;
4. Инвазия ретикулярного слоя дермы;
5. Инвазия подлежащей жировой клетчатки

14. Акральная лентигинозная меланома характеризуется тем, что:

1. Чаще всего локализуется на коже ладоней и подошв, в области ногтевого ложа.
2. Имеет двухфазность развития: фазу горизонтального и вертикального роста.
3. Представляет собой темно-коричневое, черно-синее или черное пятно, окрашенное почти равномерно, с размытыми границами.
4. Двухфазность развития отсутствует
5. Чаще локализуется на лице

15. Узловая меланома характеризуется тем, что:

1. В своем развитии проходит только фазу вертикального роста,
2. Обычно характеризуется инвазией опухолевых клеток в глубокие слои дермы (III, IV и V уровни инвазии)
3. Обладает значительно худшим прогнозом.
4. Чаще всего локализуется на коже ладоней и подошв, в области ногтевого ложа.
5. Благоприятным прогнозом, что связано с присутствием двух фаз в ее развитии

16. Основными симптомами злокачественной трансформации пигментного новообразования кожи являются

1. любые изменения его размеров, формы
2. характера пигментации, наблюдаемые в течение одного или нескольких месяцев.
3. зуд в области образования,
4. изъязвление его поверхности,
5. появление кровоточивости.

Эталон ответов:

1-А 2-А 3-Е 4-Д 5-Е 6-Е 7-А 8-А 9-Е 10-Д 11-Д 12-Е 13-Е 14-А 15-А 16-Е

Контрольные вопросы

1. Методы диагностики опухолей кожи.
2. Дерматоскопия опухолей кожи.
3. Методы биопсии.
4. Этиология и патогенез опухолей меланогенной системы.
5. Классификация опухолей меланогенной системы.
6. Клинические проявления Пограничный пигментный невус.
7. Невус сложный. Клинические проявления, диагностика, лечение.
8. Невус интрадермальный. Клинические проявления, диагностика, лечение.
9. Невус Шпиц. Клинические проявления, диагностика, лечение.
10. Halo-nevus (Невус Саттона). Клинические проявления, диагностика, лечение.
11. Синий невус. Клинические проявления, диагностика, лечение.
12. «Монгольское пятно». Клинические проявления, диагностика, лечение.
13. Невус Ота. Клинические проявления, диагностика, лечение.
14. Невусы меланоцитарные врожденные. Клинические проявления, диагностика, лечение.
15. Невус диспластический. Клинические проявления, диагностика, лечение.
16. Меланома. Методы диагностики.
17. Меланома типа злокачественного лентиго. Клинические проявления, диагностика, лечение.
18. Акральная лентигинозная меланома. Клинические проявления, диагностика, лечение.
19. Узловая меланома. Клинические проявления, диагностика, лечение.
20. Оценка риска меланомы.

21. Предупреждение и раннее выявление меланомы у больных с пигментными образованиями.

Список литературы

1. Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи М 1973; 244 с..
2. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М 1989; 369.
3. Бухарович АМ. Ошибки в диагностике паранеопластических заболеваний кожи//Вестн. дермат. и венерол.. - 1992. - №9. - С.32-35.
4. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология 2005; 866 с.
5. Дуденко Л.И., Прядкин В.А., Винниченко В.В. О паранеопластических дерматозах// Вестн. дермат. и венерол.. - 1988. №12. -С.52-55.
6. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. — М.: Шико, 2002. — 478 с.
7. Патология кожи /Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. В 2 томах. -М.: Медицина, 1993.
8. Пономарев А. А., Куликов Е.П., Караваев Н.С, Федосеев АЛ. Редкие кожно-висцеральные синдромы. - Рязань, 1998.
9. Родионов А.Н., Разнатовский К.И.. ДЕРМАТОГИСТОПАТОЛОГИЯ: Руководство для врачей.- Санкт-Петербург, 2006. - 224 с.
10. Руководство для врачей «Дифференциальная диагностика кожных болезней» / Под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницына. - М.: Медицина, 1989.672 с.
11. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. - М.: Триада-Х, 2000. -657 с.
12. Соколовский Е.В. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. - СПб.: Сотис, 2000. - 181 с.
13. Трапезников Н.Н., Рабен А.С., Яворский В.В. Пигментные невусы и новообразования кожи. М. 1976; 68.
14. Фицпатрик Т. Дерматология. Атлас-справочник. — М.: Практика, 1999. — 1044 с.
15. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – 512 с.
16. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. Частная патоморфология кожи. М 1993; 346.
17. Hodge S.J., Barr J.M., Owen L.G. Inflammatory linear verrucose epidermal nevus. Arch Dermatol 1978; 114: 436—438.

<http://www.dermatology.ru/>

<http://dermline.ru/>

<http://www.dermatolog4you.ru/poisk/go/index.php?http://medportal.kz/article/dermatologiya/>

<http://www.dermatolog4you.ru/poisk/go/index.php?http://skinmaster.ru/> атлас Сергеева

http://www.dermatolog4you.ru/poisk/go/index.php?http://www.skinatlas.com/RUSSIAN/content_s_ru.htm Сайт-атлас израильского дерматовенеролога П. Дубина.

<http://www.dermatolog4you.ru/poisk/go/index.php?http://www.journaldvc.narod.ru/> Сайт «Журнала дерматовенерологии и косметологии», есть архив в формате PDF

<http://www.dermatolog4you.ru/poisk/go/index.php?http://www.dermis.net/dermisroot/en/home/index.htm>

ОПУХОЛИ КОЖИ МЕЛАНОГЕННОЙ ПРИРОДЫ

1

ВВЕДЕНИЕ

3

Диагностика опухолей кожи

3

Дерматоскопия

4

Биопсия кожи

5

ОПУХОЛИ МЕЛАНОГЕННОЙ СИСТЕМЫ	8
Меланоцитарные невусы	8
Основные типы	9
Пограничный пигментный невус	9
Рис. Невус пограничный	10
Невус сложный	10
Невус интрадермальный	11
Особые типы	12
Невус Шпиц (юношеская меланома)	12
Невус из баллонообразующих клеток	13
Halo-nevus (Невус Саттона)	13
Меланоцитарные невусы дермального меланоцитарного происхождения.	14
Синий невус	14
«Монгольское пятно»	15
Невус Ота.	16
Невус Ито	17
Меланоцитарные невусы смешанного дермального и эпидермального происхождения (комбинированные невусы).	17
Меланоцитарные невусы предшественники меланомы	17
Невусы меланоцитарные врожденные	17
Невус диспластический	19
МЕЛАНОМА	21
Поверхностно распространяющаяся меланома	24
Узловая меланома	25
Меланома типа злокачественного лентиго	27
Акральная лентигинозная меланома	28
Другие меланомы	29
Оценка риска меланомы	34
Предупреждение и раннее выявление меланомы у больных с пигментными образованиями	34
ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ	35
Тесты	35
Контрольные вопросы	38
Список литературы	39