

## **Глава 18**

# **МЕЛАНОМА КОЖИ**

- 18.1 Заболеваемость в дальнем, ближнем зарубежье и в РК
- 18.2 Этиология меланомы кожи
- 18.3 Клинические признаки активации невуса
- 18.4 Патогенез меланомы кожи
- 18.5 Формирование группы риска возникновения меланомы кожи и тактика их ведения
- 18.6 Профилактика меланомы кожи
- 18.7 Патологоанатомическая характеристика меланомы
- 18.8 Метастазирование меланомы кожи
- 18.9 Стадии распространения меланомы кожи
- 18.10 Клиника меланомы кожи
- 18.11 Диагностика меланомы
- 18.12 Дифференциальная диагностика первичной меланомы кожи
- 18.13 Лечение меланомы кожи
- 18.14 Прогноз и отдаленные результаты лечения меланомы кожи
- 18.15 Использованная литература – 41 источника
- 18.16 Иллюстрационный материал – 8 рисунков

## 18.1 Заболеваемость в дальнем, ближнем зарубежье и в РК

Меланома является одной из самых злокачественных опухолей человеческого организма, частота которой в различных странах мира существенно отличается. Среди стран дальнего зарубежья в 2000 году наиболее высокие стандартизованные (мировой стандарт) показатели заболеваемости меланомы были зарегистрированы в Австралии ( $34,8\text{‰}$ ), Норвегии ( $29,4\text{‰}$ ), Австрии ( $28,0\text{‰}$ ), среди белого населения США ( $23,3\text{‰}$ ), Швеции ( $22,5\text{‰}$ ). Достаточно высокий уровень заболеваемости отмечены в Финляндии ( $14,5\text{‰}$ ), Нидерландах ( $16,7\text{‰}$ ), Канаде ( $17,4\text{‰}$ ), Израиле среди еврейского населения ( $19,4\text{‰}$ ). Самые низкие показатели выявлены в Японии ( $0,4\text{‰}$ ), Китае ( $0,6\text{‰}$ ), Индии ( $0,7\text{‰}$ ), Филиппинах ( $1,3\text{‰}$ ), Бразилии ( $2,3\text{‰}$ ), Мальте ( $2,4\text{‰}$ ).

В странах СНГ максимальный уровень заболеваемости наблюдался в Латвии ( $20,5\text{‰}$ ), Эстонии ( $19,6\text{‰}$ ), умеренная – в Республике Беларусь ( $4,7\text{‰}$ ), России ( $4,4\text{‰}$ ), самая минимальная – в Азербайджане ( $0,26\text{‰}$ ), Кыргызстане ( $0,89\text{‰}$ ), Армении ( $0,97\text{‰}$ ) (Е.М.Аксель, М.И.Давыдов, 2002).

В Республике Казахстан за период 1990-2005 гг. заболеваемость населения меланомой имела тенденцию к росту как у мужчин, так и у женщин. Если в 1990 году стандартизованные (мировой стандарт) показатели заболеваемости составили  $1,6\text{‰}$ , в 2005 году –  $1,7\text{‰}$ , причем в структуре онкологической заболеваемости республики меланома по темпу прироста у мужчин занимает 4-ое место, у женщин – 6-ое место.

В 2005 году абсолютное число заболевших меланомой в РК составило 260 человек. Среди 260 больных меланомой диагностирована в I-II стадии у  $66,4\%$ , IV стадии – у  $8,9\%$ . В республике в 2005 году максимальные показатели заболеваемости были в городе Алматы ( $3,8\text{‰}$ ), в Западно-Казахстанской ( $2,6\text{‰}$ ), Восточно-Казахстанской ( $3,0\text{‰}$ ) областях, минимальные в Атырауской ( $0,4\text{‰}$ ), Кызылординской ( $0,2\text{‰}$ ), Мангистауской ( $0,3\text{‰}$ ) областях (Ж.А.Арзыкулов с соавт., 2006).

## 18.2 Этиология меланомы кожи

Для возникновения любого опухолевого заболевания, в частности меланомы кожи, необходимо сочетание воздействий основного причинного фактора с условиями, как окружающей внешней среды, так и внутренней среды организма человека.

За последнее время удалось выявить значительное число факторов, влияние которых статистически достоверно повышает вероятность заболевания меланомой кожи. Однако сегодня ни один из них не может быть признан главным, абсолютным или обязательным для возникновения заболевания.

В целом все известные этиологические факторы меланомы кожи можно разделить на экзогенные (факторы окружающей внешней среды) и эндогенные (факторы внутренней среды организма).

### I. Экзогенные факторы

#### 1. Физико-химические:

1. Географическая широта места жительства человека и связанная с ней интенсивность солнечной УФ-радиации.
2. Травма предшествующих невусов.



3. Флуоресцентное освещение.
4. Химические канцерогены, включая красители волос.
5. Ионизирующая радиация.
6. Электромагнитное излучение.

В настоящее время воздействие УФ спектра солнечной радиации является одним из наиболее важных экзогенных факторов, способствующих возникновению меланом кожи. Также имеет значение прогрессирующее уменьшение концентрации озона в стратосфере, приводящее к тому, что солнечное излучение становится все более канцерогенным. К настоящему моменту получены данные о том, что для возникновения меланомы кожи гораздо большее значение имеет не хроническое повреждение кожи УФ-лучами, как это характерно для базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи, а резкое и интенсивное, возможно, даже однократное воздействие солнечной радиации. Это подтверждается тем, что меланомы кожи чаще возникают на обычно защищенных от солнца одеждой участках тела. Отмечено, что большое значение в возникновении опухоли имеют солнечные ожоги, полученные в детском и юношеском возрасте. Наконец, выявлено, что меланомой кожи чаще заболевают те люди, которые в течение основного времени своей жизни находятся в помещении, а не отдыхают на солнце.

В научной литературе неоднократно описаны случаи возникновения меланом кожи после травмы. Однако травма видимо неизменной кожи вряд ли имеет какое-либо серьезное значение для последующего развития меланомы. Наблюдения показывают, что наиболее важным и наиболее частым экзогенным фактором меланомы кожи является частая травма предшествующих пигментных невусов. Среди однократных травм наиболее часто имеют место ушибы, ссадины и порезы пигментных невусов. Среди больных с хроническим травмированием пигментных невусов наиболее часто отмечена постоянная травматизация последних одеждой или обувью.

За последнее время появились сообщения о влиянии флуоресцентного освещения на частоту возникновения меланом кожи. Частота возникновения меланом кожи повышается у людей, подвергавшихся интенсивному воздействию источников флуоресцентного освещения. Эта зависимость наиболее выражена при воздействии последнего в помещении.

Наконец, многими авторами отмечено стимулирующее действие химических канцерогенов, в частности, красителей волос, а также ионизирующей радиации и электромагнитного излучения на возникновение меланом кожи. Влияние последних трех факторов в значительной степени связано с профессией человека.

## **2. Социально-экономические:**

1. Социальный статус и профессия.
2. Факт проживания человека в городе или в сельской местности.
3. Работа или нахождение человека большую часть времени в помещении.
4. Семейное положение.

Определенную роль в возникновении меланом кожи играют социально-экономические факторы, прогрессирующее влияние которых связано с изменением образа жизни, развитием цивилизации и промышленности. Больные меланомой кожи, как правило, имеют более высокий социальный статус, нежели пациенты с другими злокачественными опухолями. Отмечено, что чаще заболеваемость меланомой кожи наблюдается среди работников промышленных предприятий.

### 3. Биологические:

1. Особенности питания.
2. Лекарственные препараты.
3. Вирусная инфекция в анамнезе (краснуха).

Исследование особенностей питания человека как фактора, влияющего на возникновение опухоли, показало, что меланома кожи чаще развивается у людей при употреблении пищи, богатой животными жирами и белками. Доказано также более частое возникновение опухоли у людей, злоупотребляющих алкоголем. Механизм этого влияния заключается в том, что алкоголь индуцирует секрецию меланостимулирующего гормона в гипофизе.

Также есть данные о влиянии некоторых медикаментозных препаратов на частоту возникновения меланом кожи. Длительный прием женщинами гормональных контрацептивов повышает у них риск развития опухоли. Частота заболеваемости меланомой кожи повышается также в случае приема женщинами эстрогенных препаратов, например, при дисменорее или с целью прекращения лактации.

Отмечена возможность возникновения меланом кожи у пациентов в связи с длительным лечением препаратом леводопа, о котором известно, что он в меланоцитах преобразуется в меланин.

Исследованиями доказано, что меланома кожи чаще возникает у тех женщин, в анамнезе которых упоминается, что они болели краснухой. Данный факт свидетельствует о том, что в этиологии опухоли может играть роль и вирусная инфекция.

### II. Эндогенные факторы

- Расовая и этническая принадлежность.
- Уровень пигментации организма.
- Наследственные (семейные) факторы.
- Эндокринные факторы.
- Иммунологические нарушения.
- Репродуктивные факторы у женщин.
- Сопутствующие заболевания и оперативные вмешательства.

По мнению большинства исследователей на частоту возникновения меланом кожи влияют **расовые и этнические факторы**. Так, отмечено, что меланома в 4 раза чаще поражает людей белой расы, чем желтой и черной расы.

Вероятно, темная кожа содержащая большое количество меланина в эпидермисе, лучше задерживает УФ-излучение и, тем самым, является более надежной, естественной защитой от его повреждающего действия на меланоциты. Так например, среди жителей Казахстана было отмечено 8-кратное повышение заболеваемости меланомой у приезжих с белой кожей, по сравнению с представителями коренного населения. Не исключено, что связь заболеваемости меланомой кожи с расовой и этнической принадлежностью обусловлена генетическими и биологическими особенностями меланоцитов.

Установлено, что одним из важных факторов риска развития меланомы является **уровень пигментации** организма человека. Чем ниже этот уровень, тем чаще возникает меланома. Свидетельством низкого уровня пигментации являются: белый цвет кожи, голубые или светлые глаза. Люди, которые относятся к светлому фенотипу, невосприимчивы или мало восприимчивы к солнечному загару и очень предрасположены к развитию солнечных ожогов из-за высокой чувствительности к УФ-излучению.

Другим признаком нарушения уровня пигментации является наличие большого количества веснушек на коже. Веснушки (или эфилес) обусловлены скоплением пролиферирующих меланоцитов в базальном слое эпидермиса и эпителии наружных отделов волосяных фолликулов. Крайне тяжелая степень нарушения пигментации, характеризующаяся полным отсутствием меланина в организме, наблюдается у альбиносов. Канцерогенное действие УФ-излучения настолько велико, что у большинства к 20 годам возникают предопухолевые поражения или опухоли кожи, что менее 10% этих людей доживают до 30 лет (В.Г. Лемехов, 2004).

За последние годы путем изучения развития меланомы кожи в отдельных семьях установлено, что **семейная меланома** наследуется по аутосомно-доминантному типу. Чаще всего заболевание передается родственникам первой линии, от родителей к детям. Женщины более часто, чем мужчины, обеспечивают наследственную передачу опухоли.

Относительный риск заболеваемости значительно выше среди лиц, в семьях которых было отмечено более 2 больных меланомой кожи. Поэтому в настоящее время при выявлении любого пациента с меланомой кожи крайне желательно иметь анамнестические и последующие сведения о всех остальных членах семьи.

К настоящему моменту установлено, что роль **эндокринного** фактора в этиологии меланомы кожи бесспорна. Подтверждением этому могут служить следующие факты:

1. Редкость возникновения меланомы кожи в препубертатном периоде жизни человека, т.е. до начала полового созревания.
2. Более частое заболевание меланомой кожи женщин, чем мужчин.
3. Наибольшая частота заболеваемости женщин в 3-й и 5-й десятках жизни, когда активность эстрогенов наивысшая.
4. Активная роль гормонов в процессе меланогенеза (эстрогены, андогены и МСГ). В экспериментах на животных установлено, что эстрогенные гормоны увеличивают как число меланоцитов, так и содержание внутриклеточного и внеклеточного меланина. В клетках человеческой меланомы были выявлены эстрогенорецепторы.
5. Уменьшение частоты заболеваемости меланомой кожи после 50 лет, что согласуется с гипотезой о наличии возрастного снижения секреции МСГ- (меланостимулирующий гормон) и эстрогенов.
6. Использование женщинами оральных контрацептивов повышает риск заболевания меланомой. Так, при использовании эстрогена с целью уменьшения менопаузальных симптомов или для контрацепции иногда возникает гиперпигментация кожи, степень выраженности которой и связана с длительностью применения гормона.
7. После двусторонней овариэктомии риск развития меланомы снижается.

В последние годы все большее значение в возникновении меланомы кожи придается **иммунным факторам** организма. Как известно, что иммунные нарушения повышают риск злокачественных опухолей. Установлен факт более частого возникновения саркомы Капозы и некоторых лимфопролиферативных заболеваний у больных ВИЧ-синдромом, а также у людей с трансплантированными органами, вынужденными жить в условиях лекарственной (искусственной) иммунодепрессии. Доказано, что иммунодепрессия и иммунодефицитные состояния организма повышают риск заболевания. Не исключено, что иммунодефицитные состояния генетически могут быть связаны с риском заболевания меланомой кожи.

По данным литературы, на частоту возникновения меланомы кожи у женщин могут оказывать влияние **репродуктивные факторы**. К числу последних относятся бе-

ременность, возраст при рождении первого ребенка, число родов в анамнезе и вес рожденного плода. В настоящее время общепризнанным является мнение о том, что беременность оказывает стимулирующее действие на малигнизацию существующих пигментных невусов и генерализации меланомы.

Что касается **сопутствующих заболеваний**, то риск возникновения меланомы повышен у тех людей, которые имеют актинические кератозы кожи. В ряде случаев меланоме кожи могут сопутствовать лимфогранулематоз и глубокий микоз. Риск заболевания уменьшается у женщин, которым в анамнезе была выполнена билатеральная овариоэктомия. С другой стороны, получены данные о более частой заболеваемости людей, перенесших тонзилэктомию.

**Предмеланомные заболевания** являются значимым эндогенным фактором в возникновении меланомы. К ним относят:

- пигментная ксеродерма кожи;
- меланоз Дюбрейля;
- невусы.

**1. Пигментная ксеродерма** или злокачественный эфелидоз, представляет собой наследственный, рецессивно передающийся фотодерматоз. Заболевание выражается в наличии множественных пигментных пятен кожи, возникающих вскоре после рождения преимущественно на открытых частях тела. Очень часто к периоду полового созревания у пациентов уже возникают множественные синхронные и метахронные злокачественные опухоли кожи, в том числе и меланомы. Заболевание развивается в результате дефекта репарации ДНК, отличается повышенной светочувствительностью и характеризуется рецессивным типом наследования. Пигментная ксеродерма представляет собой большой риск возникновения меланомы кожи. Таким образом, пигментную ксеродерму можно рассматривать как облигатный предрак для меланомы кожи, поскольку только незначительное число пациентов с этим заболеванием достигают зрелого возраста.

**2. Меланоз Дюбрейля** описывается в литературе под названием лентиго, старческое лентиго, а также меланотическая веснушка Хатчинсона. Клинически заболевание представляет собой своеобразные участки пигментации кожи у людей среднего и пожилого возраста. Гораздо чаще меланоз Дюбрейля локализуется на коже лица, но может встречаться и в других анатомических областях тела. Его кардинальными признаками являются неравномерность окраски (пигментации) пятна и неровность его краев по типу географической карты. Такое пигментное образование с возрастом может достигать весьма значительных размеров – до 5 и даже 10 см в диаметре. Гистологически данное поражение близко к пограничному невусу. Меланоз Дюбрейля аналогично с пигментной ксеродермой можно рассматривать как облигатный предрак. Однако в отличие от ксеродермы практически все опухоли, возникающие на фоне меланоза Дюбрейля, являются меланомами. Меланоз Дюбрейля перерождается в меланому в 80% случаев.

**3. Невусы** представляют собой образования, которые состоят из скопления меланоцитов различной степени дифференцировки, располагающихся в виде гнезд в разных слоях (уровнях) кожи. Обычно меланоцитарные невусы выглядят как плоские или слегка выпуклые пятна, с различным оттенком, от коричневого до серого, голубого и даже черного цвета, с четким, ровным контуром и гладкой поверхностью, величиной не более 0,4-0,5 см. Нередко у детей могут встречаться большие (до 1 см и

более) и даже гигантские невусы, занимающие кожу обширных анатомических областей и могут иметь поверхность с папиллярными бородавчатыми разрастаниями и волосяным покровом.

Риск развития меланомы из невусов неодинаков и связан с их клиническими проявлениями и морфологической характеристикой.

Установлено, что следующие виды невусов имеют склонность к малигнизации: пограничный, сложный, интрадермальный, голубой и гигантский пигментированный невус.

**Пограничный невус** располагается в базальном, пограничном слое эпидермиса. Он имеет вид плоского образования (узелка) с сухой, гладкой, блестящей поверхностью, без волосяного покрова. Цвет пятна от светло-коричневого до черного, края ровные, четкие, иногда волнистые.

**Сложный** (смешанный) невус характеризуется расположением своих структур как в эпидермисе, так и дерме.

**Интрадермальный** невус располагается в толще дермы. Эпидермис покрывающий невус, может быть нормальным, но чаще всего истончается и уплощается.

**Голубой** невус выглядит возвышающимся над кожей плотным полусферическим пигментным образованием с гладкой поверхностью голубого, синего, изредка коричневого цвета, с четкой границей, без волосяного покрова.

**Гигантский** пигментированный невус является чаще всего врожденным и увеличивается по мере роста ребенка. Он имеет плоскую папиллярную поверхность и может занимать значительную площадь кожи туловища, конечностей и лица. Преобладающий цвет – коричневый, сероватый, черный, могут быть грубые папиллярные и бородавчатые разрастания.

По данным литературы различные типы пигментных невусов малигнизируются с различной частотой. Так, наиболее часто малигнизируется сложный невус (от 45 до 80% случаев), затем пограничный (от 20 до 34% случаев), интрадермальный (от 10 до 16%), гигантский (до 13%), голубой невус (3,2%) (А.И.Пачес, В.К.Мусатов 2000 г., В.Г. Лемехов 2004 г.).

Следует отметить, что риск развития меланомы возрастает при появлении клинических признаков активизации невусов.

### 18.3 Клинические признаки активации невуса

В настоящее время твердо установлены достоверные и значимые клинические симптомы активации пигментных невусов, значение которых является важным для практического врача.

Особое внимание следует уделить следующим ранним признакам возможной угрозы развития меланомы из невуса:

- быстрый рост невуса, ранее неизмененного или медленно увеличивающегося;
- появление уплотнения или асимметрии любого участка невуса;
- появление чувства ощущения невуса (покалывание, зуд, жжение);
- любое изменение уровня пигментации (увеличение, уменьшение);
- появление венчика гиперемии вокруг невуса;
- выпадение волос с поверхности невуса;
- появление трещин, папилломатозных выростов, кровоточивости невуса.



Выявление любого из этих признаков, а тем более их сочетаний, должно насторожить врача и направить больного в специализированное онкологическое учреждение для проведения адекватных профилактических и лечебных мероприятий.

#### 18.4 Патогенез меланомы кожи

Для возникновения и развития опухоли необходимо какое-либо «повреждение» нормальных клеток или тканей, которое вызывает их пролиферативные реакции. В результате такого повреждения может иметь место некроз клеток или тканей с последующей пролиферацией, регенерацией и восстановлением нормальных тканевых структур. Однако, при затянувшейся пролиферации под воздействием каких-либо канцерогенных факторов может возникнуть нарушение дифференцировки клеток и гипореактивность к воздействиям регулирующих факторов организма. Все это может явиться основанием для выхода таких недифференцированных пролиферирующих клеток из-под контроля организма. Наконец, не исключено, что при первом (первичном) повреждении могут сразу возникнуть изменения в ДНК клетки с последующим нарушением ее белковой структуры и дифференцировки. При изучении процессов возникновения и развития меланомы кожи следует учитывать, что эта опухоль является уникальной для изучения вопросов ее канцерогенеза, так как более 50% первичных меланомы кожи развивается на фоне предсуществующих пигментных невусов, что позволяет расценивать последний как факультативный предрак. И так, как наиболее важными экзогенными этиологическими факторами этой опухоли являются УФ-радиация и травма невусов.

Механизм канцерогенного действия УФ-радиации может заключаться в образовании в нормальных клетках высокоактивных свободных химических радикалов. В основе возникновения опухоли лежат процессы повреждения этими радикалами ДНК клетки, нарушение ее нормальной репарации. Последовательность процессов возникновения меланомы кожи под воздействием УФ-радиации можно схематически представить в следующем виде: УФ-радиация → меланобласты, меланоциты или невусные клетки → повреждение ДНК клетки → нарушение дифференцировки клетки → изменение белковой структуры клетки с возникновением новых мембранных антигенов → гипореактивность → бесконечно долгое размножение (опухольевый рост). Вероятно, такой механизм канцерогенеза меланомы кожи является коротким во времени, так как в данном случае отсутствует длительная пролиферация нормальных клеток и тканей. Клиническим подтверждением возможности «включения» этого механизма канцерогенеза является факт более частого возникновения меланомы после однократного и интенсивного воздействия УФ-радиации (солнечного ожога).

Напротив, механизм канцерогенного действия травмы предсуществующих пигментных невусов включает в себя пролиферацию тканей в ответ на их повреждение, но сама травма не приводит к развитию опухоли. Доказано, что клетки в состоянии пролиферации обладают повышенной чувствительностью к канцерогенному воздействию и особенно уязвимы, находясь в фазе митотического цикла. Поэтому интенсивное размножение (пролиферация) клеток может привести к их неопластической трансформации. Последовательность процессов возникновения меланомы кожи в результате травмы предсуществующих пигментных невусов можно схематически представить в следующем виде: **повреждение → невусные клетки → воспаление и проли-**

ферация поврежденной ткани → длительная пролиферация + воздействие эндогенных канцерогенных факторов (иммунологических, эндокринных, нейрогенных и др.) → нарушение структуры ДНК клетки → нарушение дифференцировки клетки → изменение белковой структуры клетки с возникновением новых мембранных антигенов → гипореактивность → бесконечно долгое размножение (опухолевый рост).

Что касается действия эндогенных канцерогенных факторов меланомы кожи, то очевидно, что точкой их приложения являются длительно пролиферирующие нормальные клетки и ткани, которые под воздействием этих факторов могут трансформироваться в опухолевые.

### **18.5 Формирование группы риска возникновения меланомы кожи и тактика их ведения**

Для организации более успешной борьбы с меланомой кожи необходимо формирование групп или контингентов повышенного риска развития этой опухоли путем выделения их из общей массы населения на основании известных нам факторов риска.

К контингентам риска возникновения меланомы кожи, созданная специалистами НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (цит. В.В. Анисимов с соавт., 1999):

- люди, которые по ряду своей профессиональной деятельности большее время находятся под воздействием УФ-радиации, а также регулярно проводящие свой отпуск в низких географических широтах;
- люди, которые по роду своей профессиональной деятельности постоянно имеют контакт с различными химическими канцерогенами, ионизирующей радиацией и электромагнитным излучением;
- люди с нарушением пигментации организма (так называемый светлый фенотип);
- люди, с генетическим детерминированным или приобретенным иммунодефицитом;
- люди, длительное время принимающие гормональные препараты;
- люди, с наличием меланозы Дюбрейля;
- люди, пигментные невусы которые постоянно подвергаются механической травматизации;
- люди, имеющие пигментные невусы кожи размером 1,5 см и более визуально черной или темно-коричневой окраски;
- люди, имеющие на коже большое количество пигментных невусов любого размера;
- женщины, с пигментными невусами в период беременности и лактации.

Для выявления обозначенных выше контингентов группы риска необходимо проводить скрининг анкетно-опросным методом при профилактическом обследовании населения. Физикальный метод (осмотр, пальпация) является основным в скрининге меланомы кожи, обращая внимание на клинические признаки малигнизации опухоли.

По мнению Р.И. Вагнера с соавт. (1996), рациональная программа скрининга включает в себя следующие этапы:

- организация отбора контингента риска;
- обучение лиц из популяции риска методам и технике самообследования;
- проведение обследования врачами-онкологами в популяции риска не реже 2 раз в год.

Всех людей, страдающих предмеланомными заболеваниями кожи, берут на диспансерный учет по 1-й «б» клинической группе и проводят по необходимости оздоровительные мероприятия.

## 18.6 Профилактика меланомы кожи

**Первичная профилактика меланомы кожи** является комплексной и включает в себя следующие направления: онкогигиеническое, генетическое, иммунобиологическое.

Исходя из известных факторов риска развития меланомы кожи, онкогигиеническое направление должно быть нацелено на устранение или ограничение повреждающего действия на кожу УФ-лучей, ионизирующей радиации, электромагнитного излучения, а также химических канцерогенов. Кроме того, врачи и население должны знать о возможности потенциальной опасности применения некоторых гормональных лекарственных препаратов (эстрогенов).

Генетическое направление следует использовать для выявления и диспансеризации лиц с врожденной предрасположенностью к меланоме и наблюдение за ними в медико-генетических консультациях.

Иммунологическое направление может оказаться полезным для выявления и лечения лиц с различными формами иммунодефицита, иммунодепрессии, в том числе лекарственной, у больных с пересаженными органами.

**Вторичная профилактика меланомы кожи** заключается в своевременном выявлении и хирургическом удалении у здоровых людей облигатных форм предмеланомных заболеваний. При меланозе Дюбрейля необходимость профилактического иссечения сомнений не вызывает. Вопрос об удалении доброкачественных пигментных невусов является более сложным. Требуется выделение той группы невусов, которые часто подвергаются травматизации с высоким риском малигнизации (сложный и гигантский невусы). Все удаленные невусы в пределах здоровой ткани кожи должны подвергаться гистологическому исследованию.

## 18.7 Патологоанатомическая характеристика

**Локализация.** В отличие от рака кожи преимущественное расположение меланомы на лице не наблюдается. Она локализуется почти на любом участке кожного покрова, иногда в слизистой оболочке губы, склер и кишечника. Почти у половины больных опухоль возникает на коже нижних конечностей туловища, а в верхних конечностях в области головы и шеи от 30 до 40% случаев.

**Рост и распространение.** Меланома растет в трех направлениях: над кожей, по ее поверхности (горизонтально) и вглубь (вертикально), последовательно прорастая в слои кожи и подлежащие ткани. Чем глубже распространяются тяжи опухолевых клеток, тем хуже прогноз.

Меланома в своей прогрессии проходит 2 стадии роста: длительно существующую (в пределах 3-5 лет) стадию бляшки или фазу радиального роста и стадию вертикального роста, в результате которого обычно образуется массивный узел и возникает риск развития отдаленных метастазов.

В стадии радиального (горизонтального) роста происходит медленный, но прогрессивный рост меланотических клеток, ограниченных эпидермисом (in situ) или способ-



ных к локальной инвазии в сосочковый слой дермы (микроинвазивная), но без образования узла. При этой стадии происходит горизонтальное увеличение образования за счет более или менее циркулярного распространения меланотических клеток. Меланотические клетки располагаются выше базальной мембраны, распространяясь вдоль придатков кожи. Эти клетки по форме однообразные, цитоплазма обильна с пылевидным пигментом, ядерная атипия от умеренной до сильной, отмечаются гиперхроматоз, анизокариоз, митозы в меланоцитарных клетках или кератоцитах.

Стадия радиального сменяется стадией вертикального роста, выражающейся в глубокой инвазии дермы и подлежащих тканей. Для меланомы в этой стадии роста характерны наличие крупных эпителиодных и веретеновидных клеток с крупными ядрышками и специфическими внутриядерными эозинофильными псевдovключениями. В опухоли отмечаются цитологическая атипия, наличие меланоцитов на всех уровнях эпидермиса, выраженные атипические митозы, отсутствие созревания меланоцитов в глубоких слоях дермы, воспалительная реакция в дерме (Jones R.E., 1984).

При гистологическом исследовании прогностически важно выявить уровень инвазии по W.H.Clark и толщину опухоли A.Breslow. В соответствии с выявленными данными выставляется стадия опухолевого процесса.

Широкое распространение получил предложенный в 1969 году американским патоморфологом Кларком (W.H.Clark) способ подразделений меланом в зависимости от глубины инвазии:

**I – уровень** – меланома ограниченная эпидермисом без инвазии через базальную мембрану (меланома *in situ*);

**II – уровень** – опухоль проникает в сосочковый слой дермы, но не заполняет его;

**III – уровень** – опухолевые клетки полностью заполняют и растягивают сосочковый слой дермы, проходя до сетчатого слоя образуя опухолевый узел;

**IV – уровень** – опухолевые клетки обнаруживаются в сетчатом слое дермы, расположенные между коллагеновыми пучками;

**V – уровень** – опухолевые клетки проникают в подкожно-жировую клетчатку.

Следует отметить, что первые два уровня соответствуют меланоме в стадии радиального (горизонтального) роста, а остальные – вертикального роста. При IV и V уровнях инвазии прогноз плохой, так как происходит лимфогенное и гематогенное метастазирования.

Большое прогностическое значение имеет толщина новообразования. Для этого в 1970 году А.Бреслау (Breslow) предложил в качестве критерия микростадирования меланомы по толщине опухоли, измеряемую в гистологическом препарате с помощью окулярного микрометра от зернистого слоя эпидермиса до наиболее глубокой точки инвазии. Он определил, что меланомы тоньше 0,76 мм редко дают метастазы, с увеличением толщины новообразования прогноз ухудшается.

Автор предложил следующие градации опухолей:

- опухоли толщиной менее 0,75 мм;
- опухоли толщиной от 1,6 мм до 2,25 мм;
- опухоли толщиной от 2,26 мм до 3,0 мм;
- опухоли толщиной более 3,0 мм.

А.Бреслау определил, что меланомы тоньше 0,76 мм редко дают метастазы и после хирургического удаления 5-летняя выживаемость составляет 98-100%, а с увели-

чением толщины опухоли прогноз ухудшается. Так, при толщине 0,76 до 1,5 мм – 5-летняя выживаемость – 85%, от 1,6 до 3,0 мм и более – 47%.

В настоящее время глубину инвазии по Кларку и толщину опухоли по Бреслау широко применяют в качестве основных прогностических критериев при меланоме кожи.

**Клинические формы роста меланомы.** Исходя из морфологических и клинических особенностей меланомы, американский патологоанатом Кларк предложил выделить три клинические формы роста меланомы. В 1971 году в Сиднее на съезде патологоанатомов эта классификация была принята.

**1. Поверхностно-распространяющаяся меланوما**, частота которой составляет 60-70% всех меланом кожи. Она проходит две фазы развития. Первоначально рост опухоли происходит радиально, в пределах эпителиального пласта. Микроскопически эпидермис утолщен в 2-4 раза за счет скопления атипичных эпителиоподобных меланоцитов. В дерме выражена инфильтрация лимфоидными, плазматическими клетками и макрофагами. По классификации TNM, такая опухоль относится к pTis (melanoma in situ) с уровнем I степени инвазии по Кларку. Клинически – это медленно растущее пигментное пятно круглой или овальной формы с четкими контурами, плоское или слегка приподнятое над поверхностью кожи, несколько уплотненное.

В последующем, в стадии вертикального роста, опухолевидные клетки проникают через базальную мембрану в ретикулярный слой дермы и подкожную жировую клетчатку. Клинически на поверхности пятна начинают выступать серо-розовые или более темные узелки, быстро растущие. Могут появляться также более светлые участки в виде белых или голубоватых полей, которые постепенно расширяются, вплоть до полного исчезновения пигментного пятна. Это говорит о частично самопроизвольной резорбции меланомы за счет включения механизма иммунной защиты организма.

**2. Злокачественная лентиго-меланوما** развивается на фоне меланоза Дюбрейля. Частота ее составляет 10-15% всех первичных меланом кожи. В стадии радиального роста в базальном слое эпидермиса отмечается пролиферация меланоцитов. Происходит расщепление утолщенной базальной мембраны и инвазия анаплазированных меланоцитов в сосочковый слой дермы – II уровень инвазии по Кларку (pT<sub>1</sub>). При этом опухолевые клетки приобретают вытянутую веретенообразную форму. Клинически лентиго-меланوما имеет вид пятна, но в отличие от горизонтально-распространенного поверхность ее не приподнята, а плоская. Опухоль не имеет четких границ, лишена плотности, цвет коричневый, а не розово-фиолетовая, края волнистые, фестончатые. В стадии вертикального роста на ее поверхности образуются быстрорастущие узлы, особенно на самом темном месте пигментного пятна и скоро возникает изъязвление и обширное метастазирование.

**3. Узловая форма меланомы** составляет 12-20% всех меланом кожи и 2 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и локализуется преимущественно на недоступных регулярно самоосмотру – задняя поверхность туловища, конечности, голова. Она представляет собой конечный этап горизонтально-распространяющейся меланомы, и диагностируется в вертикальной фазе роста, когда экзофитная опухоль полностью поглощает пигментное пятно.

Среди узловых меланом нередко встречаются безпигментные формы, очень трудные для диагностики. Микроскопически определяются разнообразные атипичные клетки. Клеточная реакция в дерме отсутствует.

Клиническая картина имеет вид плоского, либо слегка приподнятого узла, или экзозифита – полипа на ножке, который часто изъязвляется. Цвет опухоли черный или синевато-красный.

## 18.8 Метастазирование меланомы кожи

Меланома метастазирует лимфогенным и гематогенным путем. Метастаз первоначально возникает лимфогенно, поражая регионарные лимфатические узлы и кожу. Пораженные лимфатические узлы имеют плотноэластическую консистенцию, слегка темного цвета, размер их варьирует от 1-2 см до больших опухолевых конгломератов.

Весьма часто наблюдаются метастазы в коже и подкожной жировой клетчатке. Они имеют вид мелких множественных, слегка возвышающихся над уровнем кожи высыпаний коричневого или черного цвета, располагающиеся вблизи первичного очага, в связи с чем получили название сателлитов. Метастазирование в кожу может протекать в виде диффузной инфильтрации или наподобии тромбофлебита.

J. Rode (1968) различает три формы кожных метастазов:

1. Сателлитная форма, которая характеризуется появлением вблизи первичной опухоли или на некотором расстоянии от нее мелких высыпаний темного цвета.

2. Эризипелоидная форма, сопровождающейся отеком кожи, окружающую опухоль, которая приобретает синевато-красный цвет, становится болезненной.

3. Тромбофлебитическая форма, которая сходна с тромбофлебитом. Рядом с первичной опухолью в толще кожи появляются радиально распространяющиеся болезненные уплотнения с гиперемией кожи вокруг них, которые увеличиваются и изъязвляются. Такие метастазы чаще локализуются на нижних конечностях.

Гематогенные метастазы могут возникнуть в любом органе, но чаще всего поражают легкие, печень, надпочечники, кости и головной мозг. Метастазы чаще бывают множественными и могут сопровождаться появлением в крови и выделением с мочой свободного меланина (меланоурия).

## 18.9 Стадии распространенности меланомы

Для обозначения стадии распространенности меланом до начала лечения пациента применяется следующая относительно простая классификация:

**I стадия** – меланома размером до 2 см в наибольшем диаметре, прорастающая только кожу, без метастазов в лимфатические узлы;

**II «а» стадия** – меланома величиной более 2 см с инфильтрацией подлежащей клетчатки без увеличения регионарных лимфатических узлов;

**II «б» стадия** – первичная опухоль, такая же как при II «а» стадии, но с увеличенными лимфатическими узлами, подозрительными на наличие метастазов, сателлитов нет;

**III «а» стадия** – различные величины и формы опухоли, прорастающие в подкожную клетчатку и апоневроз, ограниченно смещаемые. Метастазов в лимфатических узлах и сателлитов нет;

**III «б» стадия** – первичная опухоль, такая же как при III «а» стадии, но имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах, или имеются сателлиты в пределах до 5 см от края опухоли;

**IV стадия** – меланомы любой величины с сателлитами множественными метастазами в регионарные лимфатические узлы, или в отдаленные органы.

Данная классификация не свободна от недостатков. Так, в ней не учитывается глубина инвазии первичной опухоли в подлежащие ткани по Кларку и толщина меланомы по Бреслау, а именно эти два критерия, по современным представлениям, оказывают наибольшее влияние на прогноз заболевания у больных с первичной меланомой кожи (без клинически определяемых метастазов). Поэтому в настоящее время окончательное установление стадии распространения меланомы осуществляют после широкого хирургического иссечения опухоли в пределах здоровой ткани (по существующей методике) и тщательного гистологического исследования ее с учетом уровня инвазии и толщины опухоли, после чего применяют международную классификацию злокачественных опухолей по системе TNM в ред. проф. Н.Н.Блинова (1998). Выявленные данные по этой классификации позволяют внести корректировку дальнейшего плана лечения.

Согласно этой классификации символ «Т» – степень распространения первичной опухоли, классифицированная после тщательного гистологического исследования удаленного макропрепарата:

**pT<sub>x</sub>** – нет достаточных данных для оценки опухоли;

**pT<sub>0</sub>** – первичная опухоль не определяется;

**pTis** – меланома **in situ** – атипичная меланоцитарная гиперплазия, выраженная меланотическая дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль – I уровень инвазии по Кларку;

**pT<sub>1</sub>** – опухоль толщиной до 0,75 мм, распространяющаяся до папиллярного (сосочкового) слоя дермы – II уровень инвазии по Кларку;

**pT<sub>2</sub>** – опухоль толщиной от 0,75 до 1,5 мм инфильтрирующая кожу до ретикулярного слоя дермы – III уровень инвазии по Кларку;

**pT<sub>3</sub>** – опухоль толщиной 1,5-4,0 мм инфильтрирует ретикулярный (сетчатый) слой дермы – IV уровень инвазии по Кларку;

**pT<sub>4</sub>** – опухоль толщиной более 4,0 мм, инфильтрирующая в подкожную клетчатку или имеющая сателлиты в пределах 2 см от первичной опухоли – V уровень инвазии по Кларку.

Символ **N** – регионарные лимфатические узлы:

**N<sub>0</sub>** – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов;

**N<sub>1</sub>** – имеются метастазы до 3 см в любом из регионарных лимфатических узлов или транзитные метастазы (метастазы вовлекающие кожу или подкожную клетчатку на расстоянии более 2 см от опухоли и не относящиеся к регионарным лимфатическим узлом);

**N<sub>2</sub>** – имеются метастазы более 3 см в любом из регионарных лимфатических узлов или транзитные метастазы.

Символ **M** – отдаленные метастазы:

**M<sub>0</sub>** – нет отдаленных метастазов;

**M<sub>1a</sub>** – метастазы в коже или подкожной клетчатке, или в лимфатических узлах за пределами регионарной зоны;

**M<sub>1b</sub>** – имеются метастазы в висцеральных органах.

Эта классификация включает в себя группировку по стадиям:

I – стадия – pT<sub>1</sub>, pT<sub>2</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>;

- II – стадия –  $pT_3 N_0 M_0$ ;  
 III «а» стадия –  $pT_4 N_0 M_0$ ;  
 III «б» стадия – любые  $pT_1 N_{1,2} M_0$ ;  
 IV – стадия – любые  $pT$ , любые  $N M_{1a}$  или  $1b$ .

## 18.10 Клиника меланомы кожи

Пигментным злокачественным опухолям свойственно большое разнообразие клинической картины. Это проявляется в различной форме, окраске, величине, консистенции и размерах первичного злокачественного новообразования.

В связи с тем, что меланома происходит из пигментообразующих клеток (меланоцитов), она может встречаться практически во всех органах и тканях. Развиваясь преимущественно из врожденных или приобретенных невусов, меланомы могут образовываться на фоне предракового меланоза Дюбрейля, невуса или на фоне видимо неизменной кожи. Источником опухоли во всех случаях являются малигнизированные пигментообразующие клетки – меланоциты.

В связи с частотой возникновения меланом из доброкачественных пигментных образований необходимо знание клинических проявлений их малигнизации: рост невуса, его уплотнение или изъязвление, изменение окраски (усиление или ослабление), появление гиперемии или застойного ореола вокруг его основания; развитие лучистых разрастаний пигментного или непигментного характера вокруг первичного образования, возникновение экзофитного компонента на поверхности невуса, частые кровотечения, наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов независимо от степени и характера изменений пигментного пятна, образование вблизи невуса пигментированных дочерних узелков – сателлитов.

Выявление нескольких из перечисленных симптомов позволяет клинически с большей долей вероятности установить правильный диагноз, при этом отдельные проявления активизации невуса имеют разное диагностическое значение. Так, два последних признака указывают не только на озлокачествление, но и на генерализацию опухолевого процесса и естественно, являются бесспорными доказательствами наступившего перерождения. При наличии же одного из перечисленных симптомов диагноз может остаться недостаточно достоверным, так как первые признаки озлокачествления нередко трудно отличимы от обычных воспалительных изменений.

Начальная картина заболевания в типичных случаях протекает следующим образом: родимое пятно в разные периоды жизни носителя после предшествующей травмы или без видимых причин начинает увеличиваться, изменять окраску и превращается в экзофитную опухоль, которая иногда возникает экцентрично на одном из участков пигментного образования.

Меланомы кожи имеют разные величину, форму, поверхность, консистенцию и окраску. Величина опухоли может быть ничтожной, обычно в ранних стадиях диаметр опухоли не превышает 1-2 см, в поздних стадиях возможно образование крупных опухолевых узлов.

Меланома может выглядеть как плоское пигментное пятно, образовывать легкое выпячивание, приобретать вид папилломатозных разрастаний, иметь грибовидную форму, располагаться на ножке, на широком основании и т.д.

Опухоль может быть округлой, овальной, полигональной или любой другой неправильной формы. Чаще отмечается одиночная опухоль. Иногда вблизи нее образуются дополнительные очаги, которые или сливаются с первичным образованием – мультициклическая форма или располагаются рядом с участками между ними здоровой на вид кожи.

Поверхность меланомы бывает гладкой, блестящей, как бы зеркальной. Позже возникают неровности, мелкие изъязвления, кровоточивость при малейшей травме. По мере роста опухоли нередко наблюдается инфильтрация подлежащих тканей и распад опухолевого узла с образованием поверхности, напоминающей цветную капусту.

Иногда опухоль покрыта истонченной кожей без признаков изъязвления. В редких случаях заболевание начинается в виде ограниченной красноты, вскоре превращающейся в незаживающую язву, выполненную опухолевыми разрастаниями.

Консистенция пигментной злокачественной опухоли различная – мягкая, плотная или жесткая. Нередко одна и та же опухоль образует участки разной консистенции.

В зависимости от количества меланина злокачественные пигментные опухоли приобретают ту или иную окраску. Они могут быть коричневыми, багровыми, сине-черными или аспидно-черными, как черная тушь. Пигментация новообразования может быть равномерной или неравномерной, при этом опухоль кажется более пигментированной в центре, чем по краям, имеет типичный черный ободок вокруг основания или, наконец, характеризуется пестрой окраской в случаях, когда пигмент в виде мелких пятнышек неравномерно рассеян по ее поверхности.

Развиваясь на фоне пигментного пятна, меланома может локализоваться в центре его или исходить из одного из периферических участков, образуя эксцентрично растущую, асимметрично расположенную опухоль.

В период малигнизации доброкачественных невусов и на протяжении развития уже возникшей злокачественной меланомы нередко отмечается изменение ее окраски. Это один из тревожных признаков, указывающих на неблагоприятное течение процесса. Изменение окраски может проявляться в виде потемнения кожи или, наоборот, посветления тона пигментного образования. Кроме того, из первично пигментированных меланом могут в дальнейшем возникнуть беспигментные рецидивы опухоли и метастазы, которые иногда в поздней стадии развития приобретают темный цвет. Одновременно некоторые беспигментные опухоли в свою очередь могут дать вторичные опухолевые образования (рецидив и метастазы) с содержанием пигмента. В обоих случаях наблюдается особая злокачественность процесса.

На основании этого можно сделать вывод, что наиболее частыми первыми (но не самыми ранними) симптомами малигнизации предшествующих невусов являются рост невуса по плоскости и над окружающей кожей, а также кровоточивость с поверхности невуса. Самыми ранними и прогностически неблагоприятными признаками малигнизации можно считать рост невуса по плоскости, появление асимметрии его краев, шелушение поверхности невуса, изменение его окраски и появление чувства зуда, жжения в области невуса.

Таким образом, в распознавании меланомы решающую роль играют три характерных клинических симптомов: темная окраска, блестящая поверхность и склонность к распаду. Эти клинические симптомы обусловлены процессами, происходящими в опухоли: накоплением пигмента, поражением эпидермального слоя кожи, хрупкостью новообразования.



## 18.11 Диагностика меланомы

Хотя меланома относится к злокачественным новообразованиям визуально доступных локализаций, в связи с разнообразием клинических проявлений и применением неадекватных методов исследования, более чем у 1/3 больных диагноз устанавливается в III-IV стадии опухолевого процесса, где эффективность применяемых методов лечения остается неудовлетворительной. Так, в Республике Казахстан в 2003 году среди 265 больных с впервые установленным диагнозом меланома удельный вес больных в I-II стадии составил 66%, III стадии – 24,8%, IV стадии – 9,2%. Эти данные свидетельствуют, что своевременность диагностики меланомы у многих больных представляет определенные трудности.

Для постановки диагноза применяют клинические и специальные методы обследования.

**Субъективные ощущения больных и данные анамнеза.** Больные с меланомой предъявляют жалобы на появление и увеличение пигментного образования, его мокнутость или кровоточивость, на чувство зуда или жжения в области первичной опухоли. Очень важно выяснить следующие обстоятельства:

- на фоне какого пигментного образования возникла первичная опухоль;
- какой вид она имела вначале, какие изменения и за какой промежуток времени произошли;
- длительность существования приобретенного пигментного пятна, его начальные размеры;
- не связаны ли происшедшие изменения со случайной или постоянной травмой, термическим и химическим воздействием, длительным пребыванием на солнце и применением контрацептивных гормональных препаратов (эстрогенов), беременностью;
- проводилось ли раннее лечение пигментного образования и какой оно имело характер.

Предположение о меланоме возникает при недавно появившемся, увеличивающемся в размерах пигментном образовании, либо при ускорении роста, либо при изменении окраски длительно существующего пигментного невуса, а также при наличии других симптомов малигнизации невусов.

**Осмотр.** Необходим тщательный осмотр пигментного образования и всех кожных покровов пациента, обратив внимание на цвет кожи и волос, окраску радужной оболочки глаз. Известно, что меланомой кожи чаще заболевают люди с нарушением пигментации организма – рыжие и блондины с ярко-светлой, мраморной кожей и голубыми глазами. При осмотре пигментного образования желательно использовать лупу.

Наличие следующих симптомов говорят в пользу меланомы:

- исчезновение кожного рисунка на поверхности невуса;
- наличие блестящей, глянцевой поверхности невуса;
- наличие асимметрии или неправильности очертаний (фестончатости) краев невуса;
- шелушение поверхности невуса с образованием сухих корочек;
- наличие мелких узелков на поверхности невуса;
- изъязвление эпидермиса над невусом;
- наличие воспалительного красного венчика вокруг невуса;
- наличие мокнутости и кровоточивости на поверхности невуса;
- наличие дочерних пигментированных или розовых сателлитов в коже вокруг невуса – меланомы.

**Физикальные методы.** При пальпации первичной меланомы кожи удается определить ее консистенцию, наличие или отсутствие опухолевой инфильтрации в подлежащих тканях, смещаемость опухоли относительно подкожной клетчатки и мышц. При пальпации мягких тканей вокруг опухоли в зоне предполагаемого лимфооттока от нее по направлению к регионарным лимфатическим узлам можно выявить так называемые транзитные метастазы, локализующиеся в коже или подкожной клетчатке. Обычно они имеют округлую форму с ровными краями, консистенция их плотнoэластическая. Очень важным моментом в физикальном обследовании больного является пальпация всех доступных групп периферических лимфатических узлов.

Крайне желательно, чтобы каждый пациент с меланомой кожи был осмотрен окулистом, гинекологом, per rectum хирургом. Эти обследования позволяют избежать наличия меланомы в других органах больного.

#### **Методы специального обследования.**

Из общеклинических исследований производят общий анализ крови, в котором иногда обнаруживают повышение СОЭ, и обзорную рентгенографию грудной клетки, УЗИ печени, почек, которые необходимы для выявления метастазов в этих органах.

**Анализ мочи на реакцию Якиша.** При меланоме повышается содержание бесцветных промежуточных продуктов синтеза меланина – меланогенов, которые выделяются с мочой (меланурия). Под влиянием кислорода они окисляются, превращаясь в меланин, и моча приобретает темную окраску.

«Спонтанная» меланурия в ранних стадиях меланомы встречается редко. Положительная реакция обычно наблюдается при диссеминированных меланоме кожи.

При производстве реакции в качестве окислителя используют 5% раствор хлорида железа. Раствор в количестве 0,5 мл добавляют каплями в пробирку, заполненную на 2/3 пробирки теплой свежесобранной мочой. При положительной реакции в моче появляется серое или темно-серое облачко, медленно оседающее на дно пробирки.

Успех реакции зависит от тщательного выполнения следующих правил. В течение 3 дней до исследования запрещается прием салицилатов, танина и их производных, из диеты исключаются консервы и вино (содержат салициловую кислоту и танин). Пробирка должна быть тщательно очищена, рассматривать реакцию следует на белом фоне при естественном освещении в первые минуты после введения реактива.

**Дерматоскопия или эпилюминесценция.** Данный метод представляет собой поверхностную микроскопию и является вспомогательным для диагностики ранних форм первичных меланом кожи. Принцип метода состоит в просвечивании эпидермиса под 10-40-кратным увеличением. Дерматоскопия позволяет выявить в пигментных образованиях штрихи, точки, «молочную вуаль» и другие признаки, характерные для ранней меланомы кожи (Clark W.H. et. al., 1979). На основании полученных данных создаются дерматологические атласы, создаются «портреты» меланомы кожи.

**Термометрическая и термографическая диагностика.** Известно, что первичная меланома кожи является гипертермической опухолью и достаточно хорошо визуализируется на термограммах. Средний температурный градиент у больных меланомой кожи составляет 2,5<sup>0</sup>С, а у пациентов с доброкачественными опухолями – 1,0<sup>0</sup>С. Имеются сведения о том, что термический градиент повышается пропорционально нарастанию степени прогрессии опухоли. Отмечена корреляция между интенсивностью показателей термографии и глубиной инвазии меланомы в подлежащие ткани по Кларку. Гипертермическая меланома с неравномерным распределением нагретых



участков, а также меланомы с распространением гипертермии на окружающие участки являются прогностически неблагоприятными (А.С. Барчук, В.В. Анисимов, 1998). При планировании операции учитываются размеры зоны гипертермии.

Исследования проводятся с помощью электротермометра, измерения температуры осуществляются в 10 точках пораженного участка опухоли. В случае, если средняя разница температур в опухоли и в окружающей коже выше  $+1^{\circ}\text{C}$ , то полученные данные расцениваются как положительные.

Чувствительность термографической диагностики меланомы кожи составляет 90,5%, специфичность – 80,2%, точность – 83,5% (С.В. Фрадкин, И.В. Злуцкий, 2000).

**Радиофосфорная диагностика.** Интенсивное избирательное накопление радиоактивного фосфора в ткани растущей злокачественной опухоли связано с тем, что фосфор является составной частью нуклеиновых кислот, и обмен его в опухолевой ткани повышен. В силу этого этот тест применяется в клинической практике, причем использование его может иметь не только диагностическое значение – оно позволяет также оценивать результаты проведенного лечения и тем самым в какой-то степени предвидеть прогноз заболевания. Возможно выявление субклинического распространения опухолевых элементов, возможна оценка конечных результатов лечения, а также определение очагов малигнизации в центре участков ограниченного меланоза Дюбрейля. Однако наряду с положительной оценкой данного теста имеется ряд сообщений об относительности и недостоверности его показателей.

Совпадение радиоизотопного заключения и гистологического диагноза наблюдается у больных с меланомой кожи в 96%, а у пациентов с доброкачественными образованиями – только в 28,0% наблюдений. Чувствительность метода составляет 77,8%, специфичность – 76,0%, точность – 76,2% (С.В. Фрадкин и соавторы, 2000).

Методика применения: меченный радиоактивным фосфором двузамещенный фосфат натрия растворяют в 30 мл воды и дают больному через рот. С помощью специальных зондов исследуют уровень накопления изотопа в пигментном образовании и симметричной точке противоположной стороны через 2, 24, и 48 часов после приема препарата. Меланома накапливает радиоактивный фосфор в количестве в 3-4 раза больше, чем здоровая кожа.

**Эхография.** Ультразвуковое исследование имеет определенное значение для определения степени местного распространения первичных меланом кожи, особенно для их узловых форм. Отмечена высокая корреляция между определением толщины опухоли по данным УЗИ и гистологическим исследованием ( $t=0,97$ ). Однако наличие в некоторых случаях под меланомной клеткой остаточного невуса или клеток лимфоидного инфильтрата может привести к завышению толщины опухоли по данным УЗИ (А.С. Барчук, В.А. Анисимов, 1998).

**Рентгенологическая диагностика.** Данный метод позволяет определить глубину прорастания опухоли в подлежащие ткани, ее толщину, наличие или отсутствие сателлитов в окружающих меланому коже и подкожной клетчатке. В настоящее время используется рентгенография с большой степенью (до 15-кратного) увеличения опухоли. Выявлены специфические для первичной меланомы кожи следующие рентгенологические признаки:

- неровный, часто бугристый наружный контур опухоли;
- неоднородная структура, характеризующая сменой участка затемнения и просвет-

ления, наличие дополнительных округлых теней;

- неровный, нечеткий внутренний контур опухоли;
- расширение соединительно-тканых тяжей под опухолью, перестройка, дезорганизация подкожной клетчатки.

Доброкачественным опухолям кожи свойственны ровные, гладкие контуры, однородная структура и отсутствие изменений со стороны подкожной клетчатки.

Процент совпадений рентгенологических данных с гистологическими по определению уровня инвазии меланомы по Кларку и ее толщины по Бреслау равен соответственно 88,2% и 89,5% (С.В.Фрадкин, И.В.Залуцкий, 2000).

**Морфологическая диагностика.** При подозрении на меланому **биопсия противопоказана** из-за опасности стимуляции роста опухоли и ее диссеминации. Ее выполняют тогда, когда другим способом невозможно установить диагноз. Биопсию производят только путем тотального удаления новообразования в пределах здоровой кожи и подлежащих тканей. **Частичное иссечение** подозрительной на меланому опухоли **недопустимо!**

Тотальную ножевую эксцизионную биопсию всегда производят под наркозом. Новообразование иссекают, отступив 1,0-1,5 см от видимых границ. Выполняют срочное гистологическое и цитологическое исследования. При обнаружении меланомы сразу же производят радикальную операцию, объем которой зависит от локализации, стадии местной распространенности опухоли.

Одним из ведущих методов в адекватной диагностике первичной меланомы кожи является **цитологическое исследование**, позволяющее морфологически верифицировать диагноз.

Объектами цитологического исследования при меланоме служат мазки – отпечатки и соскобы с мокнущей, изъязвленной или мацерированной поверхности опухоли кожи, пунктаты опухоли и лимфатических узлов, подозрительных на метастатическое поражение. Простое прикладывание предметного стекла к изъязвленной поверхности не всегда позволяет получить достаточно информативный материал. Лучшие результаты дает соскоб пораженной поверхности деревянным шпателем или острым краем хирургического инструмента после предварительного снятия гнойного налета с помощью марлевого тампона, смоченного физиологическим раствором. При сухих корочках, не отделяющихся при легком прикосновении, можно на 3-4 часа приложить к опухоли салфетку с индифферентной антисептической или метилурациловой мазью, после этого корочки легко удаляются и с поверхности опухоли делают отпечатки или легкий соскоб. Пункцию опухоли при подозрении на меланому производят тонкой иглой непосредственно перед операцией или лазеротерапией.

Реже объектом цитологического исследования при меланоме могут стать пунктаты метастатических лимфатических узлов, когда первичный очаг меланомы не выявлен, и клинический диагноз не ясен или ошибочен.

Пункция первичной меланомы противопоказана при быстром росте новообразования и выраженной воспалительной инфильтрацией. Ее не делают при отсутствии экзотивного компонента и маленьких размерах опухоли. Техника пункции при подозрении на меланому имеет свои особенности. Тонкую иглу направляют параллельно поверхности так, чтобы конец ее вошел в эпидермальный слой, не повредив дерму. Никаких дополнительных движений иглой делать нельзя.

При подтверждении диагноза радикальная операция должна быть выполнена как можно скорее, лучше через несколько часов, но не более 1 суток после пункции. В исключительных случаях, если в этот срок выполнить радикальную операцию невозможно, то следует сразу начать лучевое лечение.

Гистологическим методом окраски мазков при цитологической диагностике меланом кожи считается окраска авурэозином, что позволяет более четко выявить пылевидные гранулы меланина в цитоплазме опухолевых клеток, что особенно важно для диагностики в тех случаях, когда меланина в опухоли мало.

Предпочтительным методом окраски мазков при цитологической диагностике меланомы кожи считается окраска азурэозином, что позволяет более четко выявить пылевидные гранулы меланина в цитоплазме опухолевых клеток. Это особенно важно для диагностики в тех случаях, когда меланина в опухоли мало.

Наличие в цитоплазме опухолевых клеток пигмента меланина является весьма существенным признаком меланомы. При окраске азурэозином меланин представляется в виде различной величины гранул или капель, реже – в виде пылевидной зернистости от серого до черного цвета (при окраске гематоксилином и эозином – от коричневого до черного цвета).

Количество пигмента в клетках опухоли различно. Иногда он полностью заполняет цитоплазму клетки, в связи с чем рассмотреть ядро и другие детали строения невозможно. Пигмент может располагаться и внеклеточно в виде гранул различной формы и величины. В других случаях меланин имеется в небольших количествах лишь в отдельных клетках или отсутствует. В случаях т.н. беспигментных меланом при возникновении диагностических трудностей может быть полезна ДОПА-реакция, которая способствует выявлению бесцветного предшественника меланина – пропигмента тирозина в виде гранул коричневого или черного цвета или пылевидной зернистости.

Однако наиболее информативными для постановки цитологического диагноза меланомы являются цитоморфологические особенности самих опухолевых клеток.

В зависимости от преобладания в мазках опухолевых клеток с теми или иными цитоморфологическими особенностями выделяют 4 основных типа меланом: эпителиоподобный, веретенноклеточный, неусоподобный и смешанно – клеточный. Такие же 4 основные клеточные типы определяются и при гистологическом исследовании.

Определение клеточного типа меланомы кожи при цитологическом исследовании имеет определенное клиническое значение, т.к. различные типы меланом имеют различные тенденции к местному распространению и регионарному метастазированию, и сведения о типе опухоли ориентируют хирурга при планировании оперативного вмешательства на первичном очаге. Однако ведущее значение в определении прогноза меланомы имеет глубина инвазивного роста, которая может быть определена лишь при гистологическом исследовании удаленной опухоли.

В последнее время появилась тенденция к более подробной цитологической характеристике меланом с выделением помимо основных клеточных типов различных их вариантов. Такая подробная цитологическая классификация меланом имеет определенное значение при проведении дифференциальной цитологической диагностики, однако клиническое и прогностическое значение различных выделенных вариантов не известно.

**Эпителиоподобный** тип меланомы характеризуется преобладанием в мазках опухолевых клеток округлой, неправильно округленной или овальной формы, расположенных разрозненно или в виде рыхлых скоплений и имеющих сходство с

эпителиальными клетками. В ряде случаев опухолевые клетки довольно однородные, но чаще отмечается значительный их полиморфизм, они отличаются друг от друга по величине и форме, интенсивности окраски, количеству ядер и ядрышек, структуре хроматина. Встречаются отдельные опухолевые клетки с очень крупными интенсивно окрашенными ядрами, двоядерные и многоядерные клетки. Ядра многих клеток – лопастные, бобовидные, имеют неровные контуры, иногда отмечается почкование ядер и их фрагментация, встречаются фигуры митотического деления. Структура хроматина ядер относительно равномерная, мелкозернистая или петлистая, во многих клетках в ядрах имеются по 1-2, а иногда и более гипертрофированных, неправильной формы ядрышек. Цитоплазма клеток – то более, то менее обильная, с ровными или фестончатыми контурами. В одних случаях она окрашивается резко базофильно, в других – слабее, а иногда – прозрачная и почти сливается с фоном препарата.

Количество меланина в опухолевых клетках может быть различным, в некоторых случаях его очень много, в других он определяется с трудом. Клетки беспигментной эпителиоподобной меланомы нередко очень похожи на клетки железистого рака. В отличие от клеток меланомы клетки железистого рака, как правило, расположены в виде групп и комплексов тесно связанных друг с другом клеток и окрашиваются более интенсивно.

При **веретенноклеточной** меланоме опухолевые клетки имеют вытянутую веретенообразную форму и располагаются разрозненно, скоплениями, переплетаясь отростками цитоплазмы, а также в виде пучков и тяжей. Ядра – округлые и овальные, в некоторых клетках имеют удлинённую вытянутую форму. Цитоплазма окрашивается базофильно, имеет отростки разной длины, иногда простирающиеся на значительное расстояние. Пылевидные гранулы меланина наиболее сконцентрированы в отростках цитоплазмы, что придает им зернистый вид. Наличие пигмента в клетках позволяет дифференцировать веретенноклеточный тип меланомы от других соединительнотканых опухолей (саркома, невринома).

Цитограмма **невусоподобной** меланомы характеризуется наличием изолированно расположенных опухолевых клеток средних и даже мелких, имеющих разнообразную форму (овальную, оторостчатую, полигональную) и напоминающих элементы пигментного невуса. Встречаются единичные крупные клетки, а также двоядерные и многоядерные клетки средней величины. Ядра клеток полиморфны, часто содержат увеличенные ядрышки. Цитоплазма клеток базофильная, иногда вакуолизированная. Содержание меланина различно.

Цитологическая диагностика этого типа меланомы может представить значительные трудности из-за сходства опухолевых клеток с клетками невусов, и заключение о наличии меланомы часто дается лишь в предположительной форме. Отличительными цитологическими особенностями невусов являются следующие: монотонная микроскопическая картина, отсутствие полиморфизма ядер, отсутствие клеток с другими признаками злокачественности.

При **смешанно-клеточной** меланоме в мазках имеются опухолевые клетки разнообразной величины и формы, и трудно выделить какой-либо преобладающий тип клеток. Одинаково часто встречаются опухолевые клетки округлой, овальной, веретеновидной и полигональной оторостчатой формы.

Определение клеточного типа меланом при цитологическом исследовании возможно лишь при наличии в мазках достаточного количества информативного материала.

Нередко отмечается несовпадение клеточных типов меланом, определенных при цитологическом и гистологическом исследовании. Это может быть связано с субъективностью суждения о преобладании цитологическом и гистологическом препарате опухолевых клеток той или иной формы, а также с тем, что опухоль в разных участках может иметь неоднородное строение, и мазок, полученный с небольшой ее поверхности, может не отражать клеточный состав опухоли в целом.

При цитологическом исследовании мазков, взятых из увеличенных лимфатических узлов, могут быть выявлены метастазы меланомы при неизвестной первичной локализации опухоли. Опухолевые клетки меланомы располагаются среди лимфоидных элементов изолированно, в виде групп и скопления. При наличии в цитоплазме клеток пигмента диагноз обычно не вызывает трудностей, однако при беспигментной эпителиоподобной меланоме опухолевые клетки могут ошибочно расцениваться как элементы железистого рака. Наличие в мазках гигантских многоядерных клеток может навести на мысль о лимфогранулематозе, т.к. эти клетки могут быть ошибочно приняты за клетки Березовского-Штернберга. В пользу меланомы говорит раздельное расположение опухолевых клеток, отсутствие переходных форм между ними и лимфоидными клетками, мелкозернистая структура ядерного хроматина, слабо базофильная окраска цитоплазмы с нечеткими расплывающимися контурами.

## 18.12 Дифференциальная диагностика первичной меланомы кожи

Несмотря на визуальную локализацию опухолей дифференциальная диагностика первичных меланом кожи представляется достаточно сложной. Так, при постановке диагноза следует проводить дифференциальную диагностику от следующих поражений кожи:

1. Наиболее трудным является дифференциальное отличие злокачественной меланомы от пигментного невусного образования. Опыт показывает, что за диагноз злокачественной меланомы может говорить:

- одновременное появление двух и более признаков активации невуса (указанных ранее);
- исчезновение кожного рисунка и появление зеркальности поверхности пигментного образования или, наоборот, появление бугристости или отграниченного узла;
- краевое распространение пигментации.

2. Дифференциальное отличие злокачественной меланомы от предракового меланоза Дюбрейля сводится к тому, что последний в отличие от меланомы, имеет пятнистый характер и к тому же при нем сохраняется кожный рисунок поверхности.

3. Отличие злокачественной меланомы от пигментной базалиомы сводится к тому, что при пигментной базалиоме отсутствует разноцветность пигментации, неравномерное распространение пигмента по краям. Базалиома растет медленно.

4. Значительное затруднение представляет иногда отличие меланомы от геморрагической ангиофибромы с сидерозом, когда в глубоких слоях опухоли возникают пещеры, которые выявляются в виде синевато-черных пятнышек.

5. Резко пигментированная старческая бородавка также может вызвать подозрение на злокачественную меланому. Однако при ней нет явлений воспалительной реакции вокруг и пигментированной каемки, к тому же рост его крайне медленный.

6. Тромбированная ангиома или ангиоэндотелиома, проявляющаяся в виде плоского или выступающего блестящего с поверхности образования, также нередко может



симулировать меланому. Но при ней, несмотря на быстрое увеличение образования, отсутствует по периферии воспалительная реакция (А.И.Савицкий 1972).

### 18.13 Лечение меланомы кожи

Выбор метода лечения меланомы кожи в значительной мере зависит от особенностей ее роста и стадии распространения опухоли.

Для лечения меланомы кожи используют хирургический, комбинированный и комплексный методы, включая в состав последнего химиотерапевтические и химиоиммунологические способы воздействия. При диссеминированной стадии применяется химиоиммунотерапия.

Перед тем, как приступить к выбору метода лечения, врач должен иметь морфологическое подтверждение диагноза, особенно в ранней стадии. Кроме того, он еще не знает уровня инвазии опухоли в подлежащие ткани и ее толщину.

В связи с этим при отрицательных данных цитологического исследования, последним заключительным этапом диагностики меланомы кожи, о котором было сказано выше, является **хирургическое иссечение** опухоли с кожей и подкожной клетчаткой, которая наряду с диагностикой решает вопрос лечебного характера. Преимуществом первоначального хирургического иссечения первичной опухоли является возможность осуществить срочное гистологическое и цитологическое исследования, определяя степень инвазивности опухоли. Объем иссекаемых тканей выбирают с учетом толщины опухоли. Предварительное суждение о толщине опухоли можно составить при визуальном обследовании и пальпации. Так, не возвышающаяся над уровнем кожи опухоль, как правило, имеет толщину менее 0,75 мм, слегка возвышающаяся – 1,0-1,5 мм и т.д. Так, ориентируясь на данные рандомизированного исследования по оценке удаляемых тканей и границы захвата, при иссечении меланомы проведенного Международной меланомной группой ВОЗ (1996) ведущие специалисты А.И. Пачес с соавт., 2000; О.А. Романова с соавт., 2000; А.С. Барчук, 2000, Karakousis C. et. al., 1996, Belch C. et. al., 1998 рекомендуют, что при поверхностно-распространяющейся меланоме толщиной до 1,0 мм с уровнем инвазии I-II степени достаточно отступить от видимого края опухоли 1-2 см, при опухолях от 1 до 1,5 мм с III уровнем инвазии – 2,0-3,0 см, при опухолях толщиной более 1,5-2 мм при IV степени инвазии – 3,0 см, 2,0 и более мм – 5 см. При узловатой меланоме глубина инвазии превышает III уровень и толщину более 3 мм, поэтому разрез кожи должен проходить на расстоянии 5 см от края опухоли.

Одним из спорных моментов в хирургическом лечении меланомы кожи является вопрос о необходимости включения в удаляемый операционный препарат подлежащей мышечной фасции. По мнению Olsen G. (1966), мышечная фасция является барьером между над- и подфасциальной лимфатической системой. Ariel M. (1981) при гистологическом исследовании удаленных препаратов у ряда больных на мышечной фасции выявил жизнеспособные опухолевые клетки.

В настоящее время большинство специалистов считают, что при иссечении меланомы кожи мышечную фасцию необходимо включать в блок удаляемых тканей вместе с опухолью.

При иссечении первичного очага желательнее применять электронож или иссечение лазерным излучением. Достоинствами этих методов, особенно последнего, столь важного для онкологии, являются стерильность, абластичность, антибластичность,

наличие так называемого биологического барьера, возникающего на раневой поверхности в результате коагуляции тканей, незначительная кровоточивость при оперативном вмешательстве, хорошее заживление раны. Российские лазерные аппараты, работающие в непрерывном режиме на  $\text{CO}_2$  (выходная мощность до 100 Вт, размер сфокусированного луча 0,3 мм, длина волны 10,6 мкм), с успехом применяется при лечении меланомы кожи, *in situ*  $\text{T}_{1-2} \text{M}_0 \text{N}_0$ , меланоза Дюбрейля, пигментных невусов. Рану оставляют открытой, швы, как правило, не накладывают. Заживление операционной раны происходит в сроки от 20 до 30 суток в зависимости от площади и глубины иссечения. Туалет раны производят не чаще 1-2 раза в неделю. Как правило, в ране образуется струп, после отторжения которого обнаруживается красноватый рубец плотной консистенции. Рубец постепенно бледнеет и становится эластичным.

В случае локализации узловой меланомы на пальцах кистей или стоп производят экзартикуляцию пальцев, иногда с частью плюсневых или пястных костей.

Ампутация конечности при меланоме кожи нецелесообразна. При начальных стадиях эта калечащая операция неоправданна, а при больших местно-распространенных опухолях не является гарантией от возникновения отдаленных метастазов.

После удаления меланомы с участком окружающей кожи возникает более или менее выраженный дефект тканей, для закрытия которого применяют пластику местными тканями или свободным, расщепленным или полнослойным кожным лоскутом.

При локализации опухоли на коже туловища как после экономного, так и после широкого иссечения меланомы, рану ушивают за счет смещения предварительно отсепарированных кожных лоскутов. При локализации опухоли на конечностях после экономного иссечения дефект закрывают либо путем перемещения краев раны, а после широкого иссечения меланомы, следует выполнить пластику свободным перфорированным кожным лоскутом.

Доказано, что первичная кожная пластика дефектов, образующихся после обширного иссечения меланомы, улучшает непосредственные результаты лечения, не ухудшает отдаленных результатов.

Таким образом, хирургическое иссечение первичной опухоли, как самостоятельный метод, показано при росте опухоли в виде плоского пятна или при небольшом возвышении ее над уровнем кожи без инфильтрации подлежащих тканей в стадии заболевания, соответствующем I и II стадии ( $\text{T}_1$  и  $\text{T}_2 \text{N}_0 \text{N}_1$ ).

При этом основным вопросом тактики хирургического лечения меланомы кожи является выбор адекватного объема оперативного вмешательства на регионарном лимфатическом коллекторе. Лимфаденэктомия бывает лечебной, когда производят удаление пальпируемых, и морфологически доказанных метастазов в увеличенных лимфатических узлах, и профилактической, когда удаляют клетчатку и непальпируемые лимфатические узлы.

Выполнение лечебной лимфаденэктомии после удаления первичного очага не вызывает сомнения, в то время как до сих пор спорным остается вопрос об использовании профилактической регионарной лимфаденэктомии у больных меланомой кожи.

На значительном клиническом материале (553 наблюдения) Veronesi U. et. al., 1991; Balch et. al., 1998 (742 наблюдения) и А.С. Барчук, 1998 (524 наблюдения) убедительно доказали необходимость выполнения профилактической лимфаденэктомии при наличии следующих факторов прогноза, к которым относятся: толщина опухоли по Бреслау 3 мм и более, уровень инвазии IV-V степени по Кларку, изъязвление опухоли.

Существуют типичные операции на лимфатических путях при различных локализациях первичного очага меланомы. Так, при локализации меланомы на нижних конечностях выполняют пахово-бедренную (операция Дюкена) и пахово-подвздошную лимфаденэктомию. При меланоме головы и шеи выполняют следующие виды лимфаденэктомии: 1) фасциально-футлярное иссечение шейной клетчатки; 2) футлярное удаление подчелюстных и подбородочных лимфатических узлов – верхняя шейная экцизия по I варианту; 3) футлярное удаление подчелюстных, подбородочных и верхних глубоких шейных лимфатических узлов – верхняя шейная экцизия по II варианту; 4) радикальное удаление шейных лимфатических узлов – операция Крайля.

При меланоме кожи верхней конечности и лопаточно-плечевой области спины удаляют клетчатку и лимфатические узлы в подмышечной впадине.

По срокам выполнения лимфаденэктомию можно осуществить одновременно с иссечением первичной опухоли или отсроченно (спустя 2-3 недели после удаления первичного очага).

**Криогенное лечение.** При локализации меланомы в областях, где широкое иссечение опухоли ограничено, что имеет особое значение при меланоме в области головы и шеи, а также в случае категорического отказа больного от обезображивающей операции на лице, в РОНЦ РАМН применяют криовоздействие, либо лучевую терапию как самостоятельный паллиативный метод. Путем криовоздействия можно остановить кровотечение из распадающейся опухоли, разрушить и излечить больного от небольшой по объему меланомы кожи лица, когда из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или других причин использование общепринятых методов лечения бывает невозможно или затруднено (А.И. Пачес, В.К. Мусатов, 2000).

**Лучевая терапия** как самостоятельный метод для лечения меланомы кожи туловища и конечности применялась до 70 годов прошлого столетия. Многие авторы отдавали предпочтение близкофокусной рентгенотерапии в высоких суммарных дозах – от 120 до 200 Гр. (М.М.Невинская, 1966). С целью воздействия на субклинические элементы меланомы в поле облучения включали внешне неизмененную кожу на расстоянии 3-4 см от краев опухоли. После воздействия 2/3 намеченной суммарной дозы поле облучения суживали. Хотя 5-летняя выживаемость составила 54% при начальных формах меланомы, большая частота лучевых повреждений подлежащих тканей от высоких доз радиации, отсутствия полной уверенности в правильности диагноза (отсутствие морфологической верификации) в настоящее время одна лучевая терапия не применяется и предпочтение отдается использованию комбинированного лечения.

**Комбинированное лечение.** При наличии быстрого роста, выраженной экзофитной опухоли с изъязвлением ( $T_3$ ,  $T_4$ ), иногда сопровождающейся кровотечением, воспалительной инфильтрацией окружающих тканей, а также при наличии сателлитов и метастазов в регионарных лимфатических узлах применяют комбинированное лечение.

Обоснования для комбинированного лечения по мнению ведущих специалистов в области лечения меланомы (С.Д.Плетнев с соавт., 1989, В.В.Анисимов 2000, С.В.Фрадкин с соавт., 2000, А.И.Пачес с соавт., 2000, О.А.Романова с соавт., 2000, Balch С.М. et. al., 1998) сформулированы следующим образом:

1. Нет основания считать меланому как радиорезистентную опухоль. При их облучении достигается выраженный клинический эффект и происходят морфологические изменения, указывающие на глубокую деструкцию опухоли.



2. Операция, выполненная в период лучевого повреждения меланомы, более безопасна в плане абластики, так как при этом снижается опасность диссеминации опухолевых элементов.

3. При иссечении опухоли после лучевого повреждения новообразования и близлежащих здоровых тканей операция может быть более экономной, что крайне важно, в частности, при меланоме кожи лица.

4. Предоперационное облучение не усложняет техники операции и не препятствует выполнению кожной пластики. Свободный кожный лоскут хорошо приживается на облученном ложе.

В качестве источника излучения при выполнении первого этапа комбинированного лечения чаще применяют короткофокусную рентгенотерапию с использованием мягкого излучения, генерируемого при напряжении 50-100 кВ. Если есть возможность, то для облучения предпочтительнее использовать электронные пучки энергией 6-8 МэВ. К преимуществам применения быстрых электронов следует отнести возможность регулирования энергии, а, следовательно, регулирования глубины распределения энергии, что невозможно осуществить при рентгенотерапии.

В начальном этапе проводят облучение методом укрупненного фракционирования в разовой очаговой дозе 6 Гр. ежедневно в течение 5 дней до суммарной дозы 30 Гр., что по изоэффективности соответствует 45-50 Гр. классического фракционирования по Кутару. Облучается первичный очаг с включением в поле облучения окружающих тканей, отступа 3-5 см от края опухоли. Лучевое воздействие на ближайшие зоны лимфогенного метастазирования следует проводить одновременно с облучением первичной опухоли. Его проводят в разовой дозе 4,0 Гр. ежедневно до суммарной дозы 20 Гр.

Вторым этапом проводят широкое иссечение первичного очага (при соответствующих показаниях) удаление регионарных лимфатических узлов в едином блоке.

Оперативное вмешательство целесообразно проводить без длительного перерыва в сроки до 7 дней, но лучше совсем без интервала, чтобы избежать развития лучевой реакции на коже в зоне облучения.

Реже применяют другой вариант комбинированного лечения – удаление в первичной опухоли с последующим облучением операционного рубца. Его проводят после снятия швов. Методику облучения и суммарную дозу выбирают в зависимости от объема выполненной операции, особенностей первичной локализации опухоли и своеобразия каждого случая. Обычно операционное поле облучается в суммарной дозе 40-50 Гр.

Таким образом, показанием к комбинированному лечению является наличие обширного опухолевого процесса – II стадии ( $T_1$  и  $T_2 N_1 M_0$ ) и все опухоли III стадии ( $T_{1-3} N_2 M_0$ ). Противопоказанием к комбинированному лечению служит наличие отдаленных метастазов ( $M_1$ ), тяжелые сопутствующие заболевания, ослабленное состояние и преклонный возраст больных.

**Комплексное лечение.** Особенности биологии меланомы, склонность ее к быстрой диссеминации процесса вскоре после удаления первичной опухоли, вызывает необходимость в разработке эффективных способов общего воздействия. Для снижения риска рецидива и метастазов применяют профилактическую или адьювантную химио- или химиоиммунотерапию, которые проводятся с целью эрадикации или длительного подавления микрометастазов меланомы после удаления первичной опухоли.

При планировании **адьювантного** лечения в первую очередь необходимо правильно определить группу больных, нуждающихся в таком лечении. К группе высокого риска

развития отдаленных метастазов относят больных меланомой кожи, имеющих не только поражение метастазами регионарных лимфатических узлов (III стадия), но и выраженную инвазию первичной опухоли (III-V уровень инвазии по Кларку) и толщиной более 2 мм по Бреслау.

Хотя на сегодняшний день известные противоопухолевые химиопрепараты и биологические модификаторы иммунитета не обладают высокой эффективностью по отношению к генерализованной форме меланомы кожи, но при этой форме применяется адьювантная терапия.

Так, с профилактической целью при меланоме кожи применяются такие противоопухолевые химиопрепараты, как дакарбазин (ДТИК), производные платины, ароноза, блеомицин, эффективность которых в монорежиме составляет более 20% при генерализованной форме меланомы, а также биологические активные вещества, обладающие иммуногенными свойствами (левамизол, вакцина БЦЖ, интерферон-б, интерлейкин-2).

Следует отметить, что ни один из используемых в настоящее время в онкологической практике химиопрепаратов пока не доказал своего превосходства над дакарбазином, который по-прежнему считается «золотым стандартом» лекарственного лечения диссеминированной меланомы (Д.А.Носов, 2004, Lattanzi S.C., 1995).

Учитывая это обстоятельство, и основываясь на предположении, что дакарбазин может иметь большую эффективность в профилактическом режиме, были проведены многочисленные исследования, включающие как монохимиотерапию, так и использование его в сочетании с другими химиопрепаратами.

Ряд исследователей (Wood W.C. et. al., 1978, Lejeune F.J. et. al., 1988) 6 курсов профилактического монохимиотерапии дакарбазином (в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней в каждые 4 недели), при меланоме кожи со II и III стадиями заболевания.

Группа исследователей ВОЗ, проводив в 4-х группах больных 6 курсов адьювантной химиовакцинотерапии (761 наблюдений) с меланомой кожи со II и III стадией, отметили, что более лучшие результаты были получены в группе больных, которым применялся дакарбазин совместно с вакциной БЦЖ. Дакарбазин применялся с использованием пятидневного цикла в каждые 4 недели в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>. Его в I – группе использовали самостоятельно, во II – группе совместно с БЦЖ, в III – группе только БЦЖ, а IV группа – контрольная (Veronesi U. et. al., 1982).

В последние годы доказано, что меланома кожи является иммуногенной опухолью, т.е. способной при определенных условиях стимулировать противоопухолевый иммунный ответ. Этот факт подтвержден рядом лабораторных и клинических наблюдений – клетки меланомы продуцируют ассоциированные с опухолью антигены, а также при меланоме возможны спонтанные регрессии первичного образования, сопровождающиеся выраженной лимфоцитарной инфильтрацией опухоли и развитием витилиго. Поэтому попытки внедрения неспецифических иммунотерапевтических подходов при диссеминированной меланоме выглядят обоснованными.

В настоящее время в лечебной практике применяются два цитокина – интерферон-б, интерлейкин-2 и их рекомбинаты. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что эти препараты обладают прямым антипролиферативным действием на опухолевые клетки, подавляет экспрессию онкогенов и выработку опухолевых факторов роста, стимулирует клеточную дифференцировку, повышает активность естественных клеток-киллеров, макрофагов, Т-лимфоцитов, регулирует процесс восстановления структурных де-

фектов ДНК, а также участвует в подавлении ангиогенеза (Kirkwood J.M. et. al., 1990, Kalvakolanu D.V. et. al., 1996, Pfeffer L.M. et. al., 1998). Следует отметить, что основанием для профилактического лечения больных с неблагоприятным прогнозом послужили данные о том, что применение интерферон-б, интерлейкин-2 является эффективным у 15-20% больных с метастазами меланомы кожи, вызывая в одной трети случаев стойкие длительные ремиссии (Kirkwood J.M., 1995).

С начала 80-годов ушедшего столетия было проведено большое количество проспективных кооперативных исследований, выполненных ведущими исследовательскими группами США и Европы с целью изучить эффективность различных дозных режимов двух основных иммуностимуляторов рИФ-б-2а и б-2в в профилактике рецидивов и метастазов после хирургического лечения меланомы кожи II и III стадии.

Так, результаты исследований, проведенных Австрийской кооперативной группой из 489 больных с меланомой II «а» и II «б» стадии показало, что длительное применение малых доз интерферона рИФ-б-2а (по 3 млн. МЕ/м<sup>2</sup> ежедневно – 3 недели, далее – 3 раза в неделю в течение 12 месяцев) статистически достоверно улучшили показатели безрецидивной выживаемости по сравнению с контрольной группой (Pehamberger H. et. al., 1998).

Восточная кооперативная онкологическая группа США с 1991 по 1995 гг. из 642 больных меланомой кожи II «б» и III стадии, подвергнутых радикальному хирургическому лечению, проводила сравнительную оценку общей и безрецидивной выживаемости больных, получивших низкую дозу рИФ-б-2а (по 3 млн. МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю в течение 2-х лет) и высокую дозу его (по 20 млн. МЕ/м<sup>2</sup> 5 раз в неделю и по 10 млн. МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю, в обоих случаях в виде 12 недельного курса). Результаты исследования показали, что наилучшие результаты общей и безрецидивной выживаемости были получены в группе больных, у которых использована максимальная переносимая доза (20 млн. МЕ/м<sup>2</sup>) по сравнению с контрольной группой больных, подвергавшихся только хирургическому лечению (Clagan E.T. et. al., 1995, Kirkwood J.M. et. al., 2000). В качестве негативных моментов отмечались выраженная токсичность используемых схем и высокая стоимость лечения, последняя делает почти невозможным широкое применение интерферона б-2а в нашей республике.

В конце 90-х годов 20 века была разработана полусинтетическая пролонгированная форма рИФ-б-2 в, дополнительно включающая молекулу полиэтиленгликоля (PEG-Интрон). Данный препарат длительно циркулирует в кровяном русле, обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью, безопасностью при использовании высоких доз. Важными особенностями фармакокинетики нового препарата являются его высокая биодоступность, отсроченная элиминация. (Л.В.Демидов; Г.Ю.Харкевич, 2004).

Для оценки эффективности длительного профилактического лечения PEG-Интроном больных меланомой кожи III стадии с хирургически излеченными метастазами в регионарные и лимфатические узлы с 2000 года начато исследование Европейской организацией по изучению меланомы (EORTC 18991), но пока окончательные результаты его еще не опубликованы.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что проблема лекарственной профилактики рецидивов и метастазов меланомы кожи в группах высокого риска остается нерешенной, пока официально утвержденное адьювантное химиоиммунологическое лечение отсутствует.

**Лекарственное лечение диссеминированной меланомы.** На протяжении последних десятилетий в клинической практике накоплен значительный опыт использования различных препаратов, которые в зависимости от принадлежности к той или иной группе определяют системное воздействие при диссеминированной меланоме – химиотерапевтический, иммунотерапевтический, химиоиммунотерапевтический, а гормонотерапия применяется только в качестве одного из компонентов вышечисленных лекарственных подходов (Д.А.Носов 2004).

**Химиотерапия.** Как отмечено выше, что эффективность известных химиопрепаратов в монорежиме не превышает 20%, и средняя продолжительность ремиссии составляет 5-7 месяцев (Lattanzi S.K. et. al., 1995). Среди химиопрепаратов наиболее эффективным при меланоме кожи является дакарбазин (DTIC).

Скромные успехи монохимиотерапии послужили поводом к созданию и изучению полихимиотерапии на основе дакарбазина. Наиболее эффективной комбинацией химиопрепаратов при диссеминированной меланоме кожи является ДВДТ (дакарбазин, кармустин, цисплатин, тамоксифен), при которой полная регрессия метастазов наступает в пределах 10-15%, частичная регрессия – 25-40% больных (Lattanzi S.C. et. al., 1995, Margolin K. et. al., 1998).

**Схема лечения:**

Дакарбазин 220 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 дня.

Цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-3 дня.

Кармустин 150 мг/м<sup>2</sup> в 1 день.

Тамоксифен 20-40 мг/сут.

Интервал между курсами 3 недели.

**Иммунотерапия и иммунохимиотерапия.** Применения неспецифических и специфических иммуностимуляторов и адаптивной иммунотерапии при диссеминированных меланоммах кожи находится в стадии изучения. Установлено, что эффективность применения неспецифических иммуномодификаторов таких как интерферон-б и интерлейкин-2 составляет в среднем 16%, медиана продолжительности ремиссии – 4-6 месяцев. Оптимальным дозным режимом, с точки зрения эффективности и токсичности, для интерферона-б считается 5x10<sup>6</sup> МЕ/м<sup>2</sup> x3 раза в неделю, интерлейкина-2 6x10<sup>6</sup> МЕ/м<sup>2</sup> каждые 8 часов в 1-5 дни, при условии использования их подкожно.

Иммунотерапия этими двумя препаратами является методом выбора при лечении не ответивших на химиотерапию больных, или в случае рецидива заболевания у больных, леченных с эффектом. Попытки сочетанного применения интерферона-б и интерлейкина-2 себя не оправдали, т.к. не привели к ожидаемому эффективному лечению (Sparano J.A. et. al., 1993).

Высокая эффективность лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи наблюдается при сочетанном применении цитостатиков и цитокинов.

Так, при использовании (CVD – цисплатин, винбластин, дакарбазин) в сочетании с интерлейкином-2 + интерферон-б при диссеминированной стадии меланомы кожи объективный эффект наблюдается у 62% больных, а средняя продолжительность жизни приближалась к 13 месяцам (Lehga S. 1997).

**Схема лечения:**

Цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-4 дня.

Винбластин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в 1-5 дней.

Дакарбазин 800 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.

Интерлейкин-2 по 9х10<sup>6</sup> МЕ/м<sup>2</sup> в виде непрерывной инфузии в 1-4 дня.

Интерферон-б по 5х10<sup>6</sup>МЕ/м<sup>2</sup> подкожно в 1-5 дни и 8, 10, 12, 14-й день.

Интервал между курсами 21 день.

В клинической практике при злокачественных опухолях применяют и изучают различные виды специфических иммунологических воздействий:

- введение различных бактериальных вакцин (БЦЖ) и рекомбинантных вирусных вакцин;
- введение сенсibilизированных лимфоцитов, собственных или донорских (адаптивная иммунотерапия);
- введение сыворотки от иммунных доноров или больных со спонтанной регрессией опухоли (пассивная иммунотерапия);
- введение ауто- или аллогенных опухолевых клеток или клеточной фракции (активная специфическая иммуностимуляция).

В литературе крайне недостаточно освещены результаты клинических исследований с применением вышеуказанных способов специфической иммунопрофилактики и иммунотерапии при меланоме кожи, что свидетельствует о недостаточной разработанности методики последних, поэтому пока нельзя сделать обобщающие выводы о их ценности.

#### **18.14 Прогноз и отдаленные результаты лечения меланомы кожи**

Прогноз меланомы кожи зависит от множества факторов, к числу которых относятся размер первичной опухоли, направление роста, уровень инвазии в подлежащие по Кларку и толщина опухоли по Бреслау, локализация опухоли, наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах или в отдаленных органах к началу лечения, а также адекватность применяемого метода лечения с учетом вышеуказанных факторов.

Так, прогноз ухудшается по мере увеличения диаметра, уровня инвазии в подлежащие ткани и толщины первичной опухоли, а также при переходе из горизонтальной на вертикальную форму роста, наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах и в отдаленных органах, локализации опухоли на коже туловища и брюшной стенки, стоп.

При поверхностно радиально-распространенной первичной опухоли при условии инвазии по Кларку I – II степени и толщине не более 1 мм, отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (I – II стадия) адекватным методом лечения является, широкое хирургическое, лазерное иссечение, а при быстрорастущей опухоли с вертикальным ростом, имеющий вид экзофита с изъязвлениями, уровнем инвазии III и более степени, толщине более 2 мм, наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах или сателлитов на расстоянии до 2 см от края опухоли (II «б» и III) применяют комбинированное или комплексное лечение, а при диссеминированных формах – химиоиммунологическое лечение.

Так, при меланоме I стадии с размером опухоли в диаметре 0,1-05 см с I уровнем инвазии по Кларку и толщине до 0,75 мм 5-летняя выживаемость после хирургического лечения 95-100%, при диаметре 0,6-1,0 см со II вторым уровнем инвазии по Кларку и толщине опухоли от 0,76 до 1,5 мм – 82-85%, а при II «а» стадии – при диаметре 1,1-2,0 см с уровнем инвазии III степени и толщиной от 1,6 до 3 мм – 60-69%. В случаях



применения комбинированного лечения при II «б» стадии – с таким объемом поражения, но с метастазом в региональном лимфатическом узле – 60-65%, при III «а» стадии – с диаметром более 2 см, с IV- V уровнем инвазии с толщиной более 3 мм – 50-56%, а при III «б» стадии с одним регионарным метастазом – 40-45%, при наличии наряду с регионарным метастазом и сателлитом около первичной опухоли – 20-25%.

При диссеминированной форме (IV стадия) меланомы продолжительность жизни без лечения составляет 4-7 месяцев, а при применении химиоиммунологического она продлевается до 13 и более месяцев (С.Д.Плетнев соавт., 1989, В.В.Анисимов, 2000, С.В.Фрадкин с соавт., 2000, Н.И.Переводчикова, 2000, А.С. Барчук, 2004, Balch С. et. al., 1998, Creagen E.T. et. al., 1995, Kirkwood J.M. et. al., 2000).

**Диспансеризация** излеченных осуществляется по общим правилам. При контрольных осмотрах обследуют кожу, как в области первичной опухоли, так и по всему телу, все периферические лимфатические узлы, особенно, если не производилось региональная лимфаденэктомия, УЗИ печени, рентгенологическое исследование легких.

### 18.15 Использованная литература

1. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи. Часть I. – СПб., «Наука», 1995, 151 с.
2. Анисимов В.В., Горделадзе А.С., Барчук А.С. Меланома кожи. Атлас клинико-морфологической диагностики. СПб., «Наука», 1999, 107 с.
3. Анисимов В.В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения). Автореферат дисс... докт. мед. наук, СПб., 2000, 97 с.
4. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Махатаева Ж.А. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2005 год (статистические материалы). Алматы, 2006, 55 с.
5. Балдуева И.А. Иммунологические особенности взаимоотношения опухолей и организма при меланоме. //В кн.: Практическая онкология. Избранные лекции под ред. С.А.Тюляндина, В.М.Моисеенко. СПб., 2004, с. 565-572.
6. Барчук А.С. Хирургическое лечение меланом. //В кн.: Практическая онкология. Избранные лекции под ред. С.А.Тюляндина, В.М.Моисеенко. СПб., 2004, с. 555-564.
7. Барчук А.С., Анисимов В.В. Методики дооперационной диагностики степени распространения меланомы кожи. Пособие для врачей. СПб., 1998, 14 с.
8. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Часть II. – СПб., «Наука», 1996, 280 с.
9. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М., 2002, 285 с.
10. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения различных стран мира (Мировой стандарт). GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1,0 IARC Cancer Base N 5 Lyon.
11. Демидов Л.В. Меланома кожи. Микростадирование и клинико-гистологическая классификация. Российский журнал кож-вен. болезней, 1998, № 4, с. 12-17.
12. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Аджьювантное лечение больных меланомой кожи. //В кн.: Практическая онкология. Избранные лекции под ред. С.А.Тюляндина, В.М.Моисеенко. СПб., 2004, с. 573-583.
13. Лемехов В.Г. Эпидемиология меланомы кожи. // В кн.: Практическая онкология. Избранные лекции под ред. С.А.Тюляндина, В.М.Моисеенко. СПб., 2004, с. 513-527.

14. Носов Д.А. Лекарственное лечение диссеминированной меланомы. // В кн.: Практическая онкология. Избранные лекции под ред. С.А.Тюляндина, В.М.Моисеенко. СПб., 2004, с. 584-594.
15. Пачес А.И., Мусатов В.К. Пигментные опухоли. // В кн.: Опухоли головы и шеи. М., Медицина, 2000, с. 59-78.
16. Плетнев С.Д., Островцев Л.Д., Карпенко О.М., Королева Л.А. Меланома кожи. В руководстве: Комбинированное и комплексное лечение злокачественных опухолей. // Под ред. В.И. Чиссова. М., Медицина, 1989, с. 533-547.
17. Романова О.А., Демидов В.П. Опухоли кожи. // В книге: Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. Академика РАМН В.И.Чиссова, проф. С.Л.Дарьяловой. М., 2000, с. 689-708.
18. Савицкий А.И. Злокачественная меланома. // В книге: Избранные лекции по клинической онкологии. (Савицкий А.И.), с. 59-67.
19. Справочник по онкологии. Под ред. Н.Н.Трапезникова, И.В.Поддубной. М., Каппа, 1996, 620 с.
20. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Меланома. В учебнике: Онкология, М., Медицина, 1992, с. 111-123.
21. Фалилеев Г.В. Меланома и пигментные невусы. // В руководстве: Клиническая онкология, Том 1. Под ред. Н.Н.Блохина, Б.Е.Петерсона, М., Медицина, 1979, с. 369-381.
22. Фрадкин С.В., Залуцкий И.В. Меланома кожи. Беларусь, 2000, с. 221.
23. Химиотерапия опухолевых заболеваний (Краткое руководство под ред. Н.И. Переводчиковой). М., 2000, 392 с.
24. Шанин А.П. О патогенезе меланомы. // В кн.: Современные проблемы медицины. Ленинград, 1965, с.190-196.
25. Balch C. Et. al. Cutaneous melanoma. – St. Louis Missouri, 1998 – p. 596.
26. Breslow A. Thickness, cross – sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann. Surg., 1970. Vol.172, p. 902-908.
27. Clark W.H., From L., Bernadino E.A. et. al. The Histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. 1969. Vol. 29, p. 705-726.
28. Creagen E.T., Dalton R.J., Ahmann D.L. et. al. Randomised, surgical adjuvant clinical trial of recombinant alfa 2a Interferon in selected patients with malignant melanoms. J.Clin. Oncol. 1995. Vol. 13, p. 2776-2783.
29. Jones R.E. Questions to the editorial bard and other autorites. What are your five most important histologic criteria for the diagnosis of malignat melanoma? Amer. J. Dermatopatol. 1984. Vol. 6, suppl.1. p. 337-340.
30. Kalvakolanu D.V., Borden E.C. An overview of the interferon system: signal transduction and mechanisms of action. Cancer Investig. 1996. Vol. 14, p. 25-53.
31. Karakousis C. et. al. Local recurrence in malignant melanoma: Long-term results of the multi institutional randomized trial. Ann. Sugr. Oncol., 1996. Vol. 3, p. 440.
32. Kirkwood J.M., Ernstoff M.S. Role of interferons in the therapy of melanoma. J.Invest. Dermatol. 1990. Vol. 95, p. 180-184.
33. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondak V.K. et. al. High – and Low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of inergroup trial E 1690/S9111/C9190. J.Clin. Oncol. 2000. Vol. 18, p. 2444-2459.
34. Keilholz V. Goey S. Punt C. et. al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with cisplatin in metastatic melanoma. A randomized trial of the EORTC – MCG. J.Clin. Oncol. 1997. Vol. 15, p. 2579-2588.
35. Lattanzi S.C., Tosteson T., Chertoff J. et. al. Dacarbazine, cisplatin and carmustine, with of without tamoxifen, for metastatic melanoma: 5-year follow-up. Melanoma Res., 1995, Vol. 5, P. 365-369.

36. Lejeune F.J., Macher T., Kleeberg V. et. al. An assessment of DTIC versus levamisole or placebo in the treatment of high risk stage I patients after surgical removal of a primary melanoma of the skin. A phase III adjuvant study (EORTC protocol 18781). *Europ. J. Cancer Oncol.* 1988. Vol. 24, p. 881-890.
37. Olsen G. The malignant melanoma of the skin: New theories based on a study of 500 cases. *Acta Chir. Scand.*, 1966, Vol. 365, p. 1-122.
38. Pfeffer L.M., Dinarello C.F., Herberman R.B. et. al. Biologic properties of recombinant alfa interferons: 40<sup>th</sup> anniversary of the discovery of interferons. *Cancer Res.* 1998. Vol. 58, p. 2489-2499.
39. Sparano J.A., Micetich K.C., Sunderlind M. et. al. A randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *Proc. ASCO*, 1993. Abstr, 1332.
40. Veronesi U., Cascinelli N. Narrow excision (1 sm): A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch. Surg.* 1991, Vol. 126, p. 438.
41. Wood W.C., Cosimi A.B., Carey R.W. et. al. Randomized trial of adjuvant therapy for high risk primary malignant melanoma. *Surgery*, 1978. Vol. 83, p. 677-681.



## 18.16 Иллюстрационный материал к меланоме кожи

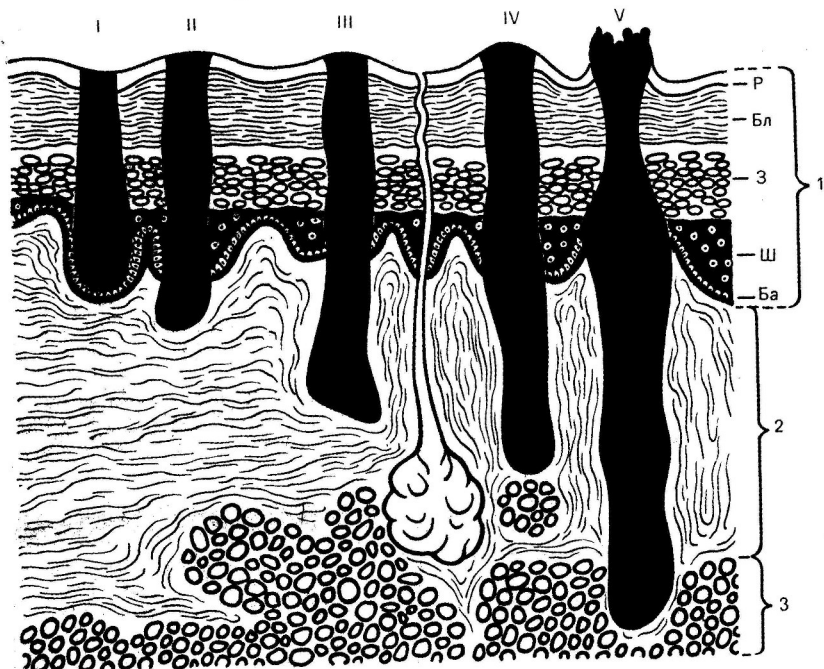


Рис. 1. Слои кожи и деление меланом по глубине инвазии по Кларку.

I – V – градации глубины инвазии меланом. 1 – эпидермис, 2 – дерма,

3 – подкожная клетчатка. Буквами обозначены слои эпидермиса:

P – роговой, Бл – блестящий, 3 – зернистый, Ш – шипованный, Ба – базальный

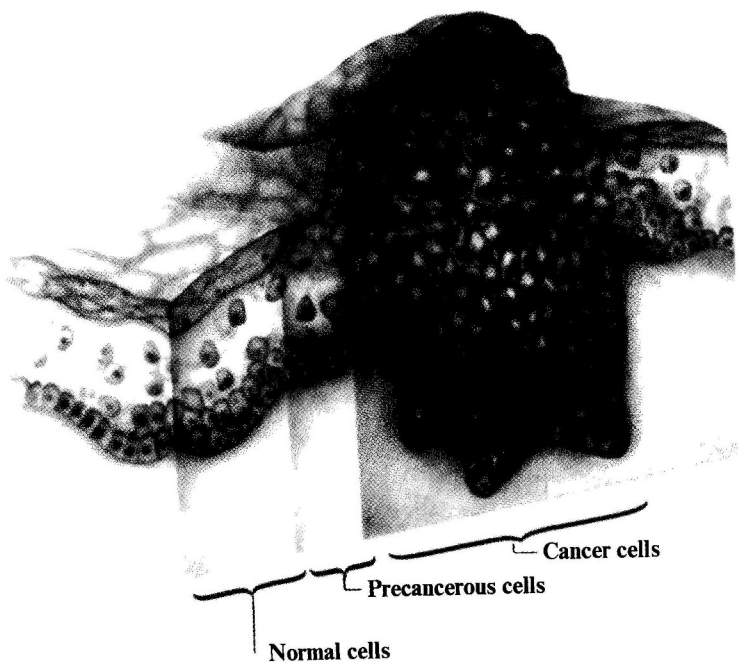


Рис. 2. Степень инвазивного роста меланомы кожи



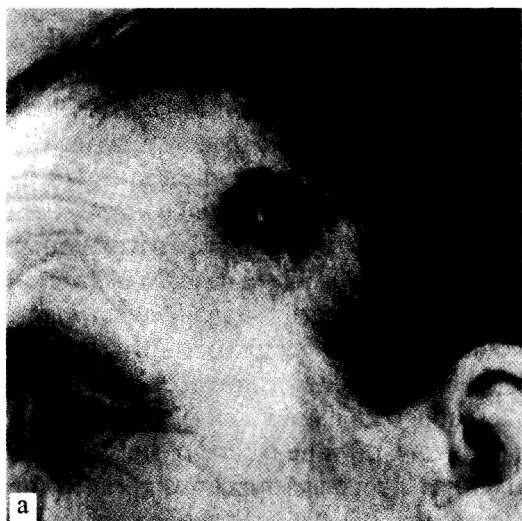
*Рис. 3. Ограниченный предраковый меланоз Дюбрея щеки*



*Рис. 4. Узловая форма меланомы кожи околоушной области*



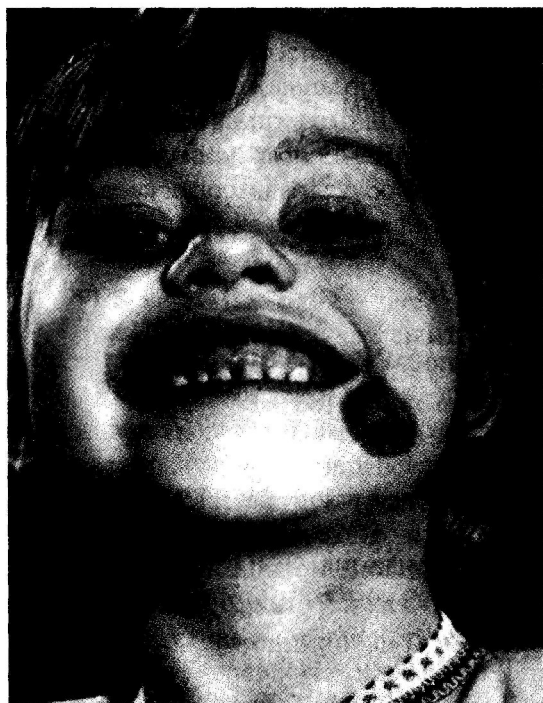
*Рис. 5. Папилломатозная форма меланомы шеи*



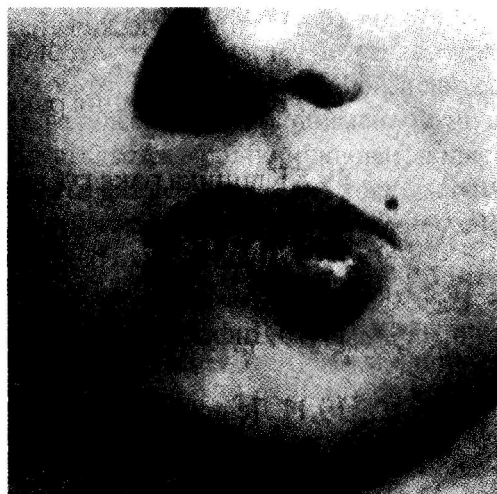
*Рис. 6. Меланома кожи височной области.*

*А – до операции;*

*Б – после широкого иссечения опухоли  
и свободной кожной пластики*



*Рис. 7. Врожденный пигментный  
невус кожи*



*Рис. 8. Меланома кожи нижней губы*