

ГЛАВА I

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ

Плоскоклеточный рак кожи. Базалиома. Метатипический рак кожи.

Профессор Антипова С.В.

Введение

Кожа является важнейшей областью человеческого тела. В силу особенностей строения, открытости, объема и широты физиологических функций кожа чрезвычайно чувствительна и подвержена множеству повреждающих факторов и, как следствие, большому числу возникающих в ней патологических процессов.

Особое место в патологии кожи занимают онкологические заболевания, которые могут развиваться первично или вследствие метастазов. Среди всех злокачественных новообразований опухоли кожи по частоте занимают 3-е место, уступая лишь раку желудка и легких у мужчин и раку молочной железы и желудка у женщин. Злокачественные опухоли кожи преобладают среди белого населения планеты, особенно среди сероглазых, голубоглазых блондинов и рыжеволосых, которые часто обжигаются на солнце и имеют склонность к появлению веснушек, и крайне редко встречаются у людей со смуглой и темной кожей. Отмечается обратная корреляция между заболеваемостью злокачественными опухолями кожи в различных регионах мира и широтой, и прямая корреляция с уровнем В-спектра ультрафиолетового излучения. Ввиду того, что рак кожи абсолютно излечимое заболевание (процент излечения достигает 99), не все больные попадают в онкологические учреждения и соответственно фиксируются канцер – регистрами, что затрудняет оценку заболеваемости. Тем не менее очевидно, что заболеваемость раком кожи растет практически во всех регионах мира.

Эпидемиология рака кожи

Рак кожи составляет приблизительно 10-17% в общей структуре заболеваемости злокачественных новообразований. Плоскоклеточный и базальноклеточный рак кожи – самые распространенные опухоли у человека. Базальноклеточный рак кожи (БКР, базалиома) составляет 45 – 96% всех эпителиальных новообразований кожи и характеризуется местно - деструктивным ростом со склонностью к рецидивированию, однако метастазирует редко – до 0,1% случаев. Плоскоклеточный рак кожи (ПКР) встречается в 3,5 – 4 раза реже базальноклеточного. На его долю приходится около 20% всех

злокачественных новообразований кожи. Метастазы диагностируются в 2 – 20% случаев.

Заболеваемость раком кожи в динамике имеет тенденцию к росту, особенно в последние 10 лет. Динамика заболеваемости новообразованиями кожи (1990-2000 г.г.) свидетельствует о ее росте как среди мужчин, так и среди женщин. В России прирост заболеваемости раком кожи за 10 лет составил-44%, средне-годовой-4,4%. Заболеваемость раком кожи в России в 2000 году составила у мужчин 8,6%, у женщин – 8,9% среди всех возрастных групп.

Наибольшие показатели заболеваемости раком кожи зарегистрированы в Южном Федеральном округе-Республике Адыгея (69,6 на 100 тыс. населения), Астраханской области (58,6 на 100 тыс. населения), Ставропольском крае (57,6 на 100 тыс. населения). Интенсивный показатель заболеваемости раком кожи в России составляет 34,4 на 100 тыс. населения, в Болгарии – 36 на 100 тыс. населения, в Англии – 1,9.

Динамика заболеваемости раком кожи в Украине представлена за последние 10-15 лет следующим образом: в 1993 году – 34,1 на 100 тыс. населения, в 1997 – 39,1; в 2003 – 42,5, в 2005 – 40,9 на 100 тыс. населения. Очевидна отрицательная динамика. Наиболее высокие показатели заболеваемости, преимущественно в южных областях Украины: Одесской (51,3 на 100 тыс.населения), Николаевской (54,7), АР Крым (53,8), Кировоградской (61,6), Запорожской (57,0) и в Севастополе (88,2) на 100 тыс.населения. Наиболее низкие показатели заболеваемости раком кожи отмечаются в северных и западных регионах Украины: Харьковской (22,0), Ровенской (23,0), Черновицкой (22,0), Закарпатской (28,2).

Показатели смертности от рака кожи являются одними из самых низких среди злокачественных новообразований, в пределах 1,2 - 3,0 на 100 000 населения.

Этиология и патогенез рака кожи

В патогенезе развития злокачественных новообразований кожи факторами, способствующими опухолевой трансформации, являются:

- длительное воздействие повышенной инсоляции
- типы 5 и 8 вируса папилломы человека (ВПЧ)
- воздействие канцерогенных углеводов
- ионизирующее излучение
- мышьяк и его соединения
- пары парафина
- производные каменноугольного дегтя

- механические раздражители
- травмы
- термическое воздействие
- эндогенные факторы

Воздействуя непосредственно на кожу, эти факторы обуславливают нарушения обмена веществ и процесса деления клеток: нарушается процесс созревания клеток в эпидермисе, обеспечивающих иммунологическую функцию, снижается концентрация противоопухолевых иммуноактивных веществ (цитокинов), развиваются предопухолевые, а затем и опухолевые изменения.

Значимым фактором риска является продолжительное и интенсивное воздействие на кожу солнечного излучения. 90 % случаев рака кожи локализируются на открытых участках кожи, особенно в области головы и шеи. Наибольшую роль при этом играет суммарная доза облучения солнцем, особенно В-спектра (290 – 320нм) ультрафиолетовых лучей. УФ – излучение может вызвать повреждение генома, включая обрывы ДНК и др., что может активизировать онкогены и инактивировать гены-супрессоры.

Ионизирующее излучение – одна из причин рака кожи. Повышенный риск развития рака кожи отмечен у рентгенологов, рабочих урановых рудников, жертв атомной бомбандировки, а также у больных, получавших лучевую терапию. Риск плоскоклеточного рака кожи повышен у рабочих, контактирующих с полициклическими ароматическими углеводородами, которые содержатся в саже, асфальте, гудроне, минеральных маслах, парафиновом воске и многих смесях. Доказана этиологическая связь неорганического мышьяка с плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи. Рак кожи часто развивается как следствие трофических язв, ожогов и других заболеваний, связанных с хронической инфекцией. Возникновение, темпы роста опухоли и ее прогрессии обусловлены изменениями структурных компонентов генома клетки, которые могут явиться абберациями, закрепленными в геноме, т.е. наследуемыми в поколениях. В клетках ряда новообразований кожи наблюдается конститутивная активация функции транскрипционных факторов Gli, которая возникает вследствие различных генетических событий: инактивирующих мутаций гена PTCH или активирующих мутаций гена SMOH и белков гена Gli. Так, герминальные гетерозиготные мутации гена PTCH приводят к развитию синдрома Горлина - наследственной предрасположенности к возникновению базалиомы. В большинстве случаев спорадического БРК обнаруживается повышение активности белков Gli, связанное либо с мутациями генов PTCH или SMOH, либо с мутациями генов

Gli1, Gli2. Риск ПРК и БРК повышен при наследственных заболеваниях, таких как альбинизм, пигментная ксеродерма, синдром Горлина – Гольца, для которого характерным компонентом клинической картины является развитие множественных базалиом. На развитие и рост эпителиальных образований кожи, выраженное супрессивное влияние оказывает иммунная система, выполняющая при этом функции иммунорегенерации. Иммунодефицит, отмечаемый у больных раком кожи, характеризуется преимущественным поражением клеточного звена иммунитета за счет обеднения циркулирующего в крови пула CD8 лимфоцитов, обладающих иммуносупрессивными функциями, и уменьшением регуляторного индекса CD4/CD8. У больных с резко выраженной агрессивностью опухолевого процесса содержание в крови CD95+ лимфоцитов заметно превышает норму, при этом и индексы апоптоза CD95+/CD3+ и CD95+/CD4+ значительно выше нормы, что обуславливает высокий уровень апоптотической активности Т-клеток. Предполагается, что апоптоз Т-лимфоцитов, регулируемый через продукцию интерферона-гамма или фактора некроза опухоли (ФНО), играет важную роль в патогенезе опухолей кожи. У людей с иммуносупрессией (цитостатическая терапия, СПИД, трансплантационная хирургия) рак кожи развивается чаще, сопровождается снижением уровня цитотоксичности, функциональной активности и содержание в крови Т-лимфоцитов. На всех этапах иммунологического ответа обязательно включаются цитокины. Цитокины ИФ-альфа, ИЛ-2, ФНО-альфа участвуют в качестве медиаторов в процессе регрессии опухолей, активируя механизмы цитотоксичности и снижая уровень апоптоза иммунокомпетентных Т-лимфоцитов.

К ключевым генам, контролирующим апоптоз, относятся гены семейства каспаз, которые входят в суперсемейство ингибиторов апоптоза Bcl 2. Белки, кодируемые генами Bcl 2, контролируют митохондриальный путь индукции апоптоза. Предполагается, что Bcl 2, локализуясь в мембранах митохондрий, закрывают каналы, через которые выходят цитохром С и другие апоптогенные молекулы. Ингибирующее влияние на апоптоз оказывает также сарвинин (от англ. – survivin – дающий) присутствующий как и Bcl 2 в базальном слое эпидермиса. Особенностью сарвинина является тип экспрессии этого белка: он содержится в клетках эмбриональных опухолей, отсутствует практически во всех дифференцированных клетках взрослого организма и начинает снова экспрессироваться в клетках многих опухолей, в том числе в 70 – 95% случаев опухолей кожи. Одной из причин реактивации экспрессии сарвинина в опухолевых клетках является повышение активности сигнальных путей, регулируемых белками семейства Ras и осуществляющих позитивную регуляцию транскрипции его гена. Повышение

экспрессии сарвинина может индуцироваться также инактивацией p53, который репрессирует его ген, подавляя транскрипцию. Кроме того, при раке кожи наблюдаются инактивирующие мутации генов проапоптотических белков Bax/Bak или подавление их экспрессии вследствие дисфункции регулирующих их белковых молекул. Более подробно изучен проапоптотический онкоген p53, количество которого резко возрастает в кератиноцитах после длительной инсоляции в виде мутантных форм, лишенных физиологической супрессорной функции обычного p53, который должен индуцировать в фазе G1 митоза апоптотическую смерть клетки. Таким образом, есть все основания утверждать, что две важные функции кожи - иммунная и противоопухолевая взаимосвязаны. В случае возникновения иммунодефицита и уменьшения концентрации противоопухолевых иммуноактивных веществ создаются условия для развития злокачественных опухолей.

Предраковые заболевания кожи

Возникновению рака кожи способствуют различные предопухолевые заболевания и патологические процессы, которые называются предраками.

Предрак кожи – поражение, становящееся инвазивной опухолью так часто, что ее развитие может быть предсказуемо. Предрак кожи имеет и клиническое и морфологическое выражение - от воспалительных симптомов до рака *in situ*. Развитию инвазивного рака на фоне предрака кожи предшествует период различной продолжительности, в течение которого предраковое поражение может регрессировать спонтанно или под влиянием лечения.

Согласно международной гистологической классификации опухолей кожи (1980г.) предраковыми заболеваниями являются:

- Актинический (сенильный) кератоз
- Хронический радиационный дерматит
- Мышьяковистый кератоз
- Бовеноидный папулез
- Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна
- Атипичная кератоакантома
- Верруциформная эпидермодисплазия Левандовского-Лютца
- Лейкоплакия полости рта
- Пигментная ксеродерма
- Внутридермальная эпителиома Ядассона
- Болезнь Боуэна
- Эритроплакия Кейра

Предложено предопухолевые процессы, которые в 15% случаев перерождаются в рак относить к факультативным в широком смысле, а процес-

сы, которые переходят в рак в 6% считать факультативными в узком смысле. Облигатные предраки (пигментная ксеродерма, дискератоз Боуэна, эритроплакия Кейра, внутридермальная эпителиома Ядассона) рано или поздно перерождаются в рак. К факультативным преанцерозам относят позднюю лучевую язву кожи, кожный рог, мышьяковистый кератоз, актинические кератозы, кератоакантому, старческую кератому. В настоящее время дискератоз Боуэна, эритроплакию Кейра и внутридермальную эпителиому Ядассона рассматривают как рак *in situ* (внутриэпителиальный рак).

Актинический (сенильный) кератоз – наиболее частое предраковое эпителиальное поражение кожи. Чаще болеют люди пожилого возраста и преимущественно мужчины, что объясняется их большим контактом с солнечным излучением. Патогенез обусловлен повреждающим действием на кератиноциты УФ – излучения спектра В, а так же активации *ras* генов. Визуально представляет собой скопление ороговевших чешуек желто-коричневого цвета, округлой формы не более 1 см в диаметре, спаянных с подлежащей кожей.

Гистологическая картина: на фоне выраженной атрофии эпидермиса виден ограниченный очаг гиперкератоза под которым определяется пролиферация атипичных базальных клеток; в дерме явления дегенерации соединительной ткани и воспалительный инфильтрат. В эпидермисе – участки пролиферации шиповатых клеток с выраженным ядерным полиморфизмом, дискompенсацией клеток, но сохраненной базальной мембраной. В дальнейшем в очаге солнечного кератоза может развиваться базалиома или плоскоклеточный рак. Это может произойти спустя годы или десятилетия. Клиническими признаками злокачественной трансформации в плоскоклеточный рак будут появление зуда, болезненности, инфильтрации, изъязвления и кровоточивости в области очага поражения. Плоскоклеточный рак развивается примерно в 1 из 1000 случаев, метастазирует в 0,5 % случаев. Диагноз устанавливается на основании клинической картины, анамнестических данных и результатов гистологического исследования.

Дифференциальный диагноз проводят с пигментной ксеродермой, красной волчанкой, себорейным кератозом, мышьяковым кератозом, злокачественным лентиго, кожным рогом, болезнью Боуэна и плоскоклеточным раком.

Лечение актинического кератоза заключается в удалении отдельных очагов хирургическим путем, методами криодеструкции (снегом угольной кислоты или жидким азотом), электрокоагуляции, электродиссекции. Мягкие рентгеновские лучи используют редко в связи с их дополнительным иммуносупрессивным воздействием.

Хронический радиационный дерматит (поздний рентгеновский дерматит) Развивается спустя годы и десятилетия после лучевой терапии и других воздействий ионизирующего излучения, локализуется в местах предшествующего лучевого повреждения.

Клиническая картина характеризуется наличием очагов атрофии кожи, рубцовыми изменениями, наличием участков гипер- и депигментации, телеангиоэктазиями, длительно незаживающими язвами, на фоне которых появляются очаги гиперкератоза, попытки их удаления вызывают кровоточивость и болезненность. Злокачественная трансформация чаще переходит в болезнь Боуэна или плоскоклеточный рак с высоким потенциалом метастазирования.

Малигнизуются преимущественно участки гиперкератоза на фоне рубцовой атрофии эпидермиса и длительно незаживающих трофических (рентгеновских) язв. Диагноз устанавливается на основании анамнеза и характерных клинических проявлений. Гистологическая картина подобна солнечному кератозу. Дифференцируют с болезнью Боуэна, плоскоклеточным раком, базалиомой. Злокачественная трансформация наступает через 20-25 лет.

Лечение позднего рентгеновского дерматита проводится комплексно и включает препараты общеукрепляющего действия, витамины (тиамин, ретинол, витамин Е), противосклеротические и улучшающие микроциркуляцию средства. На радиационные язвы местно применяют влажные повязки с 2,0 % борной кислотой, поливиноксом, назначают ароматические ретиноиды (неотигазон внутрь по 1 мг/кг в сутки). При эрозивно - язвенных очагах применяют лучи гелий – неоновом лазера. В ранних сроках очаги гиперкератоза иссекают хирургически (при необходимости с кожной пластикой) или криодеструкцией. Криотерапию можно повторить 2 – 3 раза с интервалом в 8 – 10 дней.

Бовеноидный папулез

Возникает заболевание вследствие ВПЧ – инфекции, чаще всего половых органов. В очагах поражения обнаруживаются ВПЧ-16, иногда ВПЧ-1, 6, 11, 18, 31-35, 39, 42, 48, 51-54. Возраст больных варьирует от 17 до 40 лет.

Патогенез связан с нарушением иммунного ответа и гормональными факторами. Поражает в основном половые органы. Клинически проявляется 3 типами: в виде эритромаатозных пятен; лихеноидных и пигментированных папул; лейкоплакии – подобных поражений. Папулы от 0,3 до 3,3 см цвета нормальной кожи или буровато – коричневой окраски, иногда покрыты корочкой.

Гистологически: характерны экзофитные разрастания эпидермиса с наличием акантических пятен, гипер- и паракератоза, дискомплексации кле-

ток, гиперхроматоза, «размытости» ядер; атипичные клетки рассеяны по всей толще эпидермиса. Бовеноидные папулы могут спонтанно инволютировать или трансформироваться в болезнь Боуэна и плоскоклеточный рак. Дифференцируют бовеноидный папулез с сифилисом и болезнью Боуэна.

Лечение: хирургическое и лазерное удаление, криодеструкция, аппликации мазей с цитостатиками (5% мазь с фторурацилом, 20% мазь с проспидия хлоридом), внутриочаговые инъекции интерферона альфа-2, неотигазон внутрь по 1 мг/кг в сутки.

Гиганская кондилома Бушке-Левенштейна

Представляет собой очень крупный вариант остроконечной кондиломы. Поражает обычно наружные половые органы, перианальную, аноректальную, паховую области, редко – лицо, слизистую оболочку полости рта.

Клиническая картина: вначале характерно появление мелких остроконечных кондилом, бородавчатоподобных узелков, которые быстро растут, сливаются между собой и образуют участок поражения с широким основанием, на поверхности которого образуются вегетации. По периферии основного очага образуются сателлиты.

Гистологическая картина характеризуется утолщением рогового слоя, с глубоким проникновением в дерму акантоэтических разрастаний.

Течение заболевания прогрессирующее, рецидивирующее с прорастанием в подлежащие ткани и трансформацией в плоскоклеточный рак.

Лечение: тотальное иссечение кондилом с последующей криодеструкцией раневых поверхностей; блеомицин, внутриочаговые инъекции интерферона альфа. Рентгенотерапия не желательна ввиду высокой вероятности последующей трансформации опухоли в анапластический рак.

Кератоакантома (сальный моллюск, роговой моллюск)

Эпителиальная опухоль кожи, в возникновении которой играет роль генетическая предрасположенность, ВПЧ – инфекции, а так же УФ – излучение, химические канцерогены, иммуносупрессия. Чаще встречается у лиц пожилого и старческого возраста.

Различают типичные и атипичные формы.

Типичная кератоакантома – солитарная опухоль, диаметром менее 2 см с наличием в центре «псевдоязвы», заполненной роговыми массами. По периферии окружена валиком плотной консистенции. Течение заболевания характеризуется цикличностью: 2 – 4 недели – фаза роста, затем период стабилизации процесса и спонтанная инволюция в сроки до 3 месяцев.

Атипичные кератоакантомы:

- гигантская кератоакантома - идентична типичной, но более 2 см в диаметре;
- стойкая кератоакантома – подобна типичной, но существует более 3 месяцев, описаны кератоакантомы персистирующие до года;

- рецидивная кератоакантома;
- плоская кератоакантома – плоский или выпуклый узел с гладкой поверхностью, покрытый ортокератозными массами;
- туберо-серпигинозная кератоакантома – полушаровидный очаг неправильной формы, состоящий из нескольких узлов, покрытых истонченной кожей с наличием на ее поверхности роговых масс, по периферии узлов – атрофический рубец.
- мультинодулярная – с наличием в опухолевом узле нескольких роговых кратеров, при их слиянии возможно образование язвы крупной величины.
- центробежная – характеризуется быстрым центробежным ростом до 20 см в диаметре с инволюцией в центре.
- кератоакантома в форме «кожного рога» – чаще возникает в местах частого травмирования кожи. Представляет собой плотное цилиндрическое или конусовидное образование над поверхностью кожи, желто – коричневого или серого цвета с центральным кратером, с роговыми массами, выступающими в виде гребня, и напоминающими кожный рог, могут достигать 4 – 5 см в высоту. Отличается медленным ростом. Для малигнизации характерны краснота, уплотнение и болезненность в области основания кожного рога.
- подногтевая кератоакантома – характерно покраснение или припухлость кончика пальца с нарастающей болезненностью, после отделения от ложа ногтевой пластинки становится заметным узел, покрытый коркой;
- множественная кератоакантома типа Фергюссона – Смита – характеризуется появлением на туловище и конечностях от десятка до нескольких сотен кератоакантом, протекает длительно с рецидивами, чаще возникает в детском и молодом возрасте.
- эрубивная кератоакантома типа Гржебовски – проявляется чаще в возрасте 40 – 50 лет и характеризуется наличием сотен или тысяч мелких фолликулярных узелков на коже туловища и конечностей. Течение длительное, рецидивирующее с выраженным кожным зудом и увеличением печени.

Течение атипичных кератоакантом редко сопровождается спонтанной инволюцией, в 19 – 20 % случаев наблюдается трансформация в плоскоклеточный рак. Кроме этого выделяют кератоакантомы слизистых оболочек щеки, твердого неба, десны, языка, конъюнктивы глаза. Выглядят они как узел с гладкой блестящей поверхностью, отграниченный от окружающей ткани красноватого или белесоватого цвета, в центре может быть вдавление. Диагноз устанавливается клинически и гистологически.

Атипичное течение кератоакантомы можно прогнозировать на основании выявления антигена HLA-A2.

Дифференциальная диагностика проводится с плоскоклеточным раком кожи, с себорейным кератозом, базалиомой, метастазами в кожу рака внутренних органов.

Лечение: наблюдение в расчете на спонтанную инволюцию возможно в течение 3 месяцев от начала болезни при типичных кератоакантомах при отсутствии антигена HLA-A2, на основании выявления которого можно прогнозировать атипичное течение кератоакантомы.

Для лечения типичных и атипичных кератоакантом применяют этилтиобензимидазол гидробромид (по 0,25 г 2 раза в сутки циклами по 5 дней с 7-дневными перерывами, на курс – 1-3 цикла), ароматические ретиноиды (ацитретин по 1мг на кг в сутки 1 – 3 месяца), внутриочаговые инъекции интерферона альфа-2 (10 инъекций через день по 1 млн. ЕД). Местно: аппликации цитостатических препаратов в виде 5% фторурациловой мази и 30 % мази проспидия хлорида. Хирургическое лечение (иссечение, кюретаж, криодеструкция, электрокоагуляция) не рекомендуют применять на стадии роста во избежание рецидивирования.

Мышьяковый кератоз – развивается после длительного приема содержащих его лекарственных препаратов или работы с веществами, содержащими мышьяк.

Клинические проявления: на ладонях, подошвах, пальцах, тыльной поверхности кистей появляются грязно – серые папулы с гиперкератозом различной величины. Гистологическая картина варьирует от доброкачественной гиперплазии или дисплазии до изменений, аналогичных болезни Боуэна. Малигнизация наблюдается в 20% случаев, чаще в плоскоклеточный рак. Диагноз устанавливают на основании клинической картины и данных анамнеза. Дифференцируют мышьяковый кератоз с кератодермией ладоней, подошв, бородавками. Для лечения применяют кератолитические мази или проводят поверхностное удаление.

Лейкоплакия полости рта

Заболевание характеризуется ороговением слизистых оболочек. Визуально проявляется пятнами или бляшками серо – белого цвета, покрытыми чешуйками на слизистых щек, твердого и мягкого неба, деснах, которые нельзя удалить механически. Бляшки возвышаются над поверхностью слизистой оболочки различной величины от мелких до крупных (до 2-4см).

Клинически выделяют лейкоплакию курильщиков, плоскую лейкоплакию, веррукозную лейкоплакию, эрозивную лейкоплакию и эритроплакию слизистых оболочек. К причинам развития лейкоплакии полости рта относятся внешние раздражители (курение, алкоголь, механические травмы – тре-

ние зубными протезами или острыми краями зубов, а также ВПЧ-11 и 16, наследственной предрасположенностью. На фоне лейкоплакии рак развивается в 7-13% с высоким потенциалом метастазирования.

Гистологическая картина в 80% характеризуется хроническим воспалением и утолщением рогового слоя, гипер- или паракератозом, акантозом, в остальных 17% случаев присутствует дисплазия или рак *in situ*, а в 3% – плоскоклеточный рак.

Дифференцируют заболевание с плоским лишаем, красной волчанкой, кандидозом, сифилисом, белым зубчатым невусом Кенона и раком *in situ*.

Лечение лейкоплакии заключается в санации полости рта, устранении механической травмы, отказе от курения и употребления алкоголя. Эффективными (в зависимости от типа лейкоплакии) являются хирургическое иссечение, лазеро- и криодеструкция, электрокоагуляция. При эрозивно-язвенных формах назначают витаминизированные эмульсии, ретинол, кератопластические средства (цинка гиалуронат и др.), аппликации фторурацила.

Пигментная ксеродерма встречается редко, начинается в виде солнечного дерматита, который малигнизируется в различные злокачественные процессы. При первом контакте с кожей появляются эритематозные пятна. Отек и воспаление проходят, пятна становятся пигментированными, кожа сухой, шелушится. В дальнейшем пигментация усиливается, количество пятен увеличивается, кожа атрофируется, через нее просвечивают телеангиоэктазии; развиваются кератозы, напоминающие старческие, с папилломатозными или бородавчатыми разрастаниями. Заболевание начинается в раннем детстве, часто имеет наследственный характер. Больные не доживают до 20 лет.

Внутридермальная эпителиома Ядассона – наблюдается редко. Изменение наблюдается в мальпигиевом слое эпидермиса в виде резко ограниченных опухолевых островков, расположенных в шиповидном слое выше базального слоя, которые не достигают базальной мембраны. Граница эпителия и соединительной ткани выражена хорошо. Дифференцировать заболевание нужно с поверхностной формой базально – клеточного рака.

Болезнь Боуэна – внутриэпидермальный плоскоклеточный рак кожи. Возникает в возрасте 70-80 лет. Поражаются любые участки кожи, но чаще туловища. Проявляется в виде одиночной бляшки бледно- розового или фиолетового цвета до 10 см в диаметре. Края опухоли четкие, поверхность покрыта корочками и шелушится. Важными клиническими признаками являются: неравномерный рост очага по периферии, его пестрота за счет участков атрофии, гиперкератоза, бородавчатых разрастаний; возвышение краевой зоны очага поражения.

Течение заболевания прогрессирующее, плоскоклеточный рак на ее фоне развивается в 3 – 11 % и сопровождается регионарным и висцеральным метастазированием. Диагноз устанавливается на основании клинической картины и гистологического исследования. Гистологически: в эпидермисе обнаруживается акантоз с удлинением и утолщением эпидермальных выростов. Клетки располагаются по всему эпидермису хаотично, атипичные с большим гиперхромным ядром, часто встречаются многоядерные клетки, отмечается дискератоз. Дифференцируют болезнь Боуэна с экземой, псориазом, солнечным кератозом, себорейным кератозом, бовеноидным папулезом, бородавчатым туберкулезом кожи, базалиомой и плоскоклеточным раком.

Лечение: криодеструкция или хирургическое иссечение; аппликации 5% фторурациловой мази или 30 – 50 % мази проспидия хлорида. При очаге на слизистых оболочках назначают внутрь ароматические ретиноиды (ацитретин по 1 мг на кг в сутки в течение 1 – 2 месяцев).

Эритроплакия Кейра

Заболевание достаточно редкое с локализацией на слизистых оболочках, являющееся раком *in situ*. Чаще болеют мужчины, не подвергшиеся циркумцизии, различного возраста. Клинически и гистологически эритроплакия Кейра схожа с болезнью Боуэна, однако тенденция к озлокачествлению у нее выше – до 30% трансформации в плоскоклеточный рак. Макроскопически проявляется в виде бляшки с четкими контурами, мягкой консистенции, со слегка приподнятыми краями, ярко красного цвета, с блестящей поверхностью. При переходе в плоскоклеточный рак границы бляшки становятся неровными, появляется эрозия, а затем язва, покрытая геморрагическими корками. Диагноз устанавливается на основании клинической картины и гистологического исследования. Дифференциальный диагноз проводится с первичной сифиломой, эрозивно – язвенной формой лейкоплакии, красным плоским лишаем, кандидозным баланопоститом, плазмочитарным баланитом Зоона.

Лечение комплексное, с использованием в/в или в/м инъекций блеомицина. Местно применяют аппликации 5% фторурациловой мази или 30% мази проспидия хлорида.

При локализации очага поражения на головке полового члена возможно использование жидкого азота (струйно или путем аппликаций с экспозицией 30-40мин. 2 раза в неделю (4-5 процедур на курс).

При инвазивной форме заболевания и реакции со стороны регионарных лимфатических узлов рекомендуется близкофокусная рентгенотерапия и лимфаденэктомия.

Гистологические разновидности рака кожи

Базально – клеточный рак кожи

Развивается из базальных кератиноцитов и герментативного эпителия придатков кожи. Его клетки имеют сходство с клетками базального слоя кожи.

Гистологически базалиома представляет собой клеточный комплекс, состоящий из мелких базалоидных клеток с округлыми или овальными ядрами со скудной базофильной цитоплазмой. По периферии клеточных комплексов расположены крупные призматические клетки с овальными ядрами в виде «частокола» – одним из главных гистологических признаков базалиомы. Клеточно – волокнистая соединительная строма опухоли разделяет клеточные комплексы на дольки. Клеточные комплексы окружают инфильтраты из лимфоцитов, базофилов и плазматических клеток. Изучение морфологических типов позволило выделить следующие гистологические типы базалиом (в зависимости от соотношения паренхимы и стромы):

- солидный (нодулярный), аденоидный, поверхностный, морфеоподобный, фиброэпителиальный, внутриэпидермальный, пигментированный, кистозный, кератотический, переходный, смешанный.

Плоскоклеточный рак кожи

Гистологически характеризуется тяжами клеток типа шиповатого слоя эпидермиса, инфильтрирующих дерму. Клеточная атипия проявляется различной величиной и формой клеток, увеличением и гиперхроматозом их ядер, множеством патологических митозов. Тканевая атипия выражается в нарушении стратификации и вертикальной анизоморфности многослойного плоского эпидермиса и потерей межклеточных мостиков. Нередко спирально расположенные дискератотические и паракератотические клетки окружают слоем внеклеточные скопления роговых масс. Различают ороговевающий и неороговевающий плоскоклеточный рак и три степени его дифференцировки. Наиболее выраженным признаком дифференцировки является ороговение.

Плоскоклеточный ороговевающий рак – инвазивный рак эпидермиса и, возможно, волосных фолликулов. Опухоль состоит из анапластических клеток полиморфного характера с многочисленными фигурами митоза и многоядерными гигантскими клетками. Паренхима разрушает границы эпителия и соединительной ткани и прорастает в глубину. Свойства опухоли – склонность к распаду и дегенерации. Для высокой дифференцировки опухолей кожи характерно правильное послойное расположение клеток, сохранение межклеточных мостиков и выраженное ороговение как в виде от-

дельных кератинизированных клеток, так и роговых жемчужин, состоящих из concentрических слоев шиповатых клеток, кератинизация которых увеличивается по направлению к центру. В низкодифференцированных опухолях стратификация в опухолевых пластах нарушена полностью, кератин и мелкоклеточные мостики сохраняются лишь в небольших участках опухоли, основная масса опухолевых клеток становится недифференцированной. Клеточные границы размытые, ядра мелкие, гиперхромные, встречаются ядра в состоянии распада, характерно большое количество патологических митозов. Степень злокачественности рака кожи оценивается по его инвазивности и способности к метастазированию.

Метастазирование, рецидивирование рака кожи

Базальноклеточный рак характеризуется медленным инвазивным ростом.

Базалиома может метастазировать, но несравнимо чаще наблюдается рецидивирование после различных методов терапии. Более 50% рецидивов возникают в течение первых двух лет после лечения. При лечении рецидивных базалиом повторные рецидивы заболевания наблюдаются у 37% больных с наибольшей частотой их проявления в течение первых 2 лет. Частота метастазирования 0,0028 – 0,1%.

Базалиома отличается местно – деструктивным ростом, что приводит к значительному разрушению тканей. Глубина инвазии и риск рецидива зависят от размеров, локализации и гистологических особенностей опухоли, давности заболевания, состояния иммунитета и других особенностей организма больного. Опухоли, возникшие после лечения, описываются символом R:

R_x – недостаточно данных для оценки рецидивной опухоли

R_0 – рецидивная опухоль не определяется

R_1 – рецидивная опухоль определяется микроскопически

R_2 – рецидивная опухоль определяется макроскопически.

Самая опасная локализация - центральная часть лица, ушные раковины, волосистая часть головы. Серьезную опасность представляет склероподобная форма БРК. Риск метастазирования ПРК зависит от локализации опухоли и от того, развивается она из предракового очага или нормального эпидермиса. Риск метастазирования возрастает по мере увеличения толщины, диаметра опухоли, уровня инвазии, уменьшения степени дифференцировки клеток. Так при развитии ПРК *de novo* метастазы диагностируются в 2,7 – 17,3% случаев, а на фоне болезни Боуэна и эритроплакии Кейра соответственно в 2 и 20% случаев. Опухоли, возникшие на поврежденной солнцем коже, метастазируют реже, чем опухоли с локализацией на закрытых участках тела. При локализации на нижней губе и ушных раковинах частота метастазирования достигает 13% и 11%. Еще чаще метастазируют опухоли

на наружных половых органах, на месте ожоговых рубцов и хронических язв. При рецидивных опухолях частота метастазирования составляет 30%. В 85% случаев метастазирование происходит в регионарные лимфоузлы, в 15% – во внутренние органы.

Стадирование и классификация рака кожи

Стадирование рака кожи проводится согласно Международной классификации по системе TNM, которая касается только плоскоклеточного и базальноклеточного рака (6-е издание, 2002г.).

Клиническая классификация по системе TNM (6-е издание)

T – первичная опухоль

T_x – недостаточно данных для оценки опухоли

T₀ – первичная опухоль не определяется

T_{is} – преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

T₁ – опухоль менее 2см в наибольшем размере

T₂ – опухоль от 2см до 5см в наибольшем размере

T₃ – опухоль более 5см в наибольшем размере

T₄ – опухоль, прорастающая в глубокие экстрадермальные структуры (хрящи, мышцы, кости)

Примечание: в случае синхронного развития множественных опухолей классификация проводится по наибольшей, а число опухолей указывается в скобках – T2 (5).

N – регионарные лимфатические узлы

N_x – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N₀ – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N₁ – регионарные лимфатические узлы поражены.

M – отдаленные метастазы

M_x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M₀ – нет признаков отдаленных метастазов

M₁ – имеются отдаленные метастазы

Патологическая классификация pTNM

Категории pT, pN, pM соответствуют категориям T N M.

G – гистопатологическая дифференцировка

G_x – степень дифференцировки не может быть установлена

G₁ – высокая степень дифференцировки

G₂ – средняя степень дифференцировки

G₃ – низкая степень дифференцировки

G₄ – недифференцированные опухоли

Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия I	T ₁	N ₀	M ₀
Стадия II	T ₂	N ₀	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Стадия III	T ₄	N ₀	M ₀
	Любая T	N ₁	M ₀
Стадия IV	Любая T	Любая N	M ₁

Клинические варианты базалиом и плоскоклеточного рака

Плоскоклеточный и базальноклеточный рак часто протекает бессимптомно, однако возможны изъязвления, кровоточивость и боль. Клиническое течение определяется гистологической структурой, степенью дифференцировки и локализацией процесса.

Базальноклеточный рак

Характер процесса может варьировать в зависимости от количества опухолей, их локализации, размеров. В 86,5% случаев базалиомы бывают солитарными, в 13,5% – первично-множественными, при этом опухоли возникают синхронно или метасинхронно. Базалиомы могут сочетаться с раком внутренних органов, выступая как паранеоплазия.

Единой клинической классификации базально-клеточного рака нет. Наиболее обоснованной представляется классификация, выделяющая 4 основные формы и 10 разновидностей базально – клеточного рака.

Клинические формы и разновидности базально-клеточного рака

Клиническая форма	Разновидность
Нодулярная	Микронодулярная (узелковая)
	Макронодулярная (узловатая, опухолевая)
	Конглобатная
	Инфильтративная
	Пигментная
	Язвенная
	Кистозная
Поверхностная	Пигментная
	Саморубцующаяся
	Язвенная
Склеродермоподобная	Язвенная
	Рубцово - атрофическая
Фиброэпителиома Пинкуса	

Нодулярная форма является самой распространенной формой базалиомы.

Классической разновидностью ее с наиболее характерными проявлениями базалиомы, является микронодулярная (узелковая) форма. Характеризуется образованием мелких узелков диаметром 2-5мм с гладкой поверхностью, розово-перламутрового цвета, плотной консистенции, которые могут распространяться изолированно или в виде кольца, формируя опухолевый очаг диаметром до 2см.

Микронодулярная базалиома может быть язвенной или пигментной, которая очень похожа на меланому.

Макронодулярная (узловая, опухолевая) отличается большими размерами узелковых образований с гладкой, покрытой телеангиоэктазиями поверхностью.

При этом весь опухолевый очаг может быть представлен солитарным узлом, слиянием нескольких узлов с бугристой поверхностью (конглобатная разновидность) или изъязвленным по центру очагом (язвенная разновидность). Особенно высокая частота язвенной разновидности БКР среди рецидивных базалиом. Изъязвление может быть глубоким (*ulcus rodens*) с кровоточащим экзофитным или эндофитным инфильтрирующим ростом (инфильтративная разновидность). Язвенная инфильтративная базалиома может вызвать значительные разрушения, в том числе хрящевых и костных структур (*ulcus terebrans*).

Кистозная разновидность встречается редко, чаще локализуется в углу глаза. Поверхностная форма выглядит как бляшки с восковидно - блестящими краями. Очертания очага неровные, диаметр от 1 до 30мм, на поверхности очага могут быть эрозии, корки коричневого цвета. При многолетнем течении возможно изъязвление очага (язвенная разновидность) или гиперпигментация (пигментная разновидность).

Редкой разновидностью поверхностной формы БКР является **саморубцующаяся базалиома** (педжетоидная эпителиома Литтля) с петрицежным ростом и формированием в ее центральной зоне рубцовой атрофии на месте самопроизвольно рубцующихся эрозивных опухолевых узелков.

Встречаются и первично – множественные базалиомы. Описан синдром Горлина – Гольца, характеризующийся сочетанием множества очагов поверхностной базалиомы с эндокринными, психическими нарушениями и патологией костного скелета.

Склеродермоподобная (морфеоподобная, склерозирующая) форма базалиомы – редкая агрессивная форма БКР, характеризующаяся образованием твердой бляшки, напоминающей бляшечную склеродермию. Образуется

вначале плоский, приподнятый очаг, затем вследствие эндофитного роста постепенно вдавливаясь наподобие грубого рубца. В поздних стадиях возможно изъязвление (язвенная разновидность) или формирование в центральной части бляшки атрофического очага (руцовой - атрофическая разновидность).

Фиброэпителиальная форма базалиомы (фиброэпителиома Пинкуса) Встречается очень редко, протекает доброкачественно. Представляет собой солитарный плоский узел плотноэластической консистенции телесного цвета диаметром 1 – 2,5 см, который локализуется обычно на туловище, чаще в области спины. Гистологически это высокодифференцированная базалиома.

Плоскоклеточный рак

Плоскоклеточный рак чаще встречается у лиц пожилого возраста с преимущественной локализацией на коже лица, ушных раковин, верхних и нижних конечностях, наружных половых органов.

Клинически выделяют опухолевый и язвенный типы, при каждом из которых опухоли могут быть солитарными или множественными.

Клинические типы и разновидности плоскоклеточного рака кожи

Клинический тип	Разновидности
Опухолевый	1. Бородавчатая (гиперкератическая) Папилломатозная
Язвенный	1. Поверхностная 2. Глубокая (инфильтративная)

Бородавчатая разновидность – опухоль красно-розового цвета, покрыта корками, роговыми массами и бородавчатыми разрастаниями (бородавчатая разновидность). Опухоль быстро распространяется в глубокие слои кожи и подкожно – жировую клетчатку, легко кровоточит, изъязвляется и некротизируется. Папилломатозная разновидность характеризуется коричнево – красными грибовидными образованиями на широком основании без гиперкератоза в виде помидора или цветной капусты, которая через 3-4 месяца изъязвляется

Язвенный тип ПРК бывает поверхностным и глубоким. Поверхностная форма растет по периферии, характеризуется поверхностной язвой неправильной формы с четкими краями, покрытой коричневой коркой.

Глубокая разновидность распространяется в подлежащие ткани в виде язвы с крутыми, резко приподнятыми, плотными краями, окружающими язву в виде валика. Дно язвы сальное, бугристое, желтовато – красного цвета с желто – белым налетом.

Диагностика рака кожи

Опухоли кожи имеют наружную локализацию и не вызывают заметных трудностей в диагностике. У 93,5% вновь выявленных больных раком кожи диагноз устанавливается в I – II стадии, у 3,8% – в III и у 0,8% – IV стадии. Опухоли доступны осмотру, пальпации, морфологическому исследованию. Цитологическому (соскоб, мазок-отпечаток, пункция увеличенного лимфатического узла) и гистологическому (биопсия опухоли). При распространенном процессе показано рентгенологическое исследование подлежащих костных структур, включая КТ и МРТ по показаниям, УЗИ для уточнения контуров и размеров опухоли, наличия полостей, глубины инвазии, состояния регионарных зон. Радионуклидное исследование проводится для дифференциальной диагностики с меланомой кожи. Проводятся общеклинические исследования, рентгенологическое исследование грудной клетки, и по показаниям других органов. Диагноз рака кожи устанавливают на основании осмотра, анамнеза заболевания, данных объективного и дополнительных методов обследования. Особенно важное значение следует придавать тщательному осмотру не только зоны патологического процесса, но и всех кожных покровов, пальпации регионарных лимфатических узлов. Осмотр патологических участков на коже необходимо проводить с использованием увеличительной лупы. Окончательным этапом диагностики рака кожи является верификация диагноза. Материал для цитологического исследования получают путем мазка-отпечатка, соскоба или пункции опухоли. Мазок или соскоб выполняют при язвенной форме рака. Если целостность эпидермиса над опухолью не нарушена, выполняют пункцию. При небольших размерах опухоли её иссекают тотально в пределах здоровой ткани. При больших новообразованиях выполняют с целью гистологической верификации глубокое клиновидное иссечение участка опухоли с захватом части неизмененных тканей на границе с опухолевым очагом.

Диагностика рака кожи включает 2 последовательных этапа:

1. Первичная диагностика с определением клинической формы заболевания, гистологической структуры и степени дифференцировки опухоли:

- Визуальный осмотр первичной опухоли и всех кожных покровов
- Пальпаторное исследование первичной опухоли и окружающих ее мягких тканей
- Дерматоскопия
- Лабораторные исследования крови и мочи
- Рентгенография органов грудной клетки
- Ультразвуковое исследование первичной опухоли с целью определения ее толщины и глубины инвазии

- Ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства
- Забор цитологического материала с поверхности опухоли при наличии изъязвлений эпидермиса над ней
- Пункционная биопсия первичной опухоли при наличии экзофитного ее компонента
- Эксцизионная биопсия первичной опухоли, выполняемая при отсутствии морфологической верификации диагноза
- Радиоизотопное обследование по показаниям
- При подозрении на регионарное метастазирование цитологическая и гистологическая верификация лимфоузла

2. Уточняющая диагностика направлена на установление степени распространенности опухоли (стадирование по системе TNM) оценку общего состояния больного, определение показаний, противопоказаний к лечению и выбор тактики лечения.

Дифференциальный диагноз рака кожи проводится с такими заболеваниями, как туберкулез, актиномикоз, сифилис, солнечный кератоз, кератоакантома, псевдокарциноматозная гиперплазия эпидермиса, болезнь Боуэна, эритроплакия Кейра, болезнь Педжета, кожный рог, рак потовых желез, красная волчанка, меланома, а также со злокачественными опухолями неэпителиального происхождения.

Лечение

Лечение злокачественных новообразований кожи можно проводить различными способами: лучевым, хирургическим, криогенным, лекарственным или их комбинацией в зависимости от распространенности, локализации и морфологических критериев злокачественности опухоли. Кроме этого необходимо предусмотреть функциональные и косметические последствия лечения.

При 0, I; II стадиях рака кожи целесообразно использование криогенного, хирургического, лучевого и фотодинамического методов. При распространенных процессах предпочтительнее комбинированное лечение с операционной дистанционной терапией в СОД 40-50Гр и радикальной операцией, включающей различные виды пластических операций по восстановлению образующихся после иссечения опухоли дефектов. При невозможности выполнения одномоментной пластики дефекты тканей восстанавливаются с помощью эндопротезов. Если операция технически невыполнима, возможно проведение химиолучевого лечения, комбинация ФДТ с криодеструкцией и химиотерапией.

Лечение базальноклеточного рака кожи

Выбор метода лечения и его эффективность зависят от характера опухоли (первичная, рецидивная), клинико-морфологической характеристики, количества очагов и их локализации, размеров опухоли и глубины инвазии, возраста, общего состояния и пожеланий больного.

Используют разрушительные методы воздействия на опухоль (криотерапия, лазерная деструкция, хирургическое удаление, электрокоагуляция и кюретаж, лучевая терапия) и лекарственную терапию (цитостатики, иммуномодуляторы и др.).

Лазерная деструкция и криотерапия достаточно эффективны при опухолях небольших размеров (T1, T2) и рецидивах. Эти методы предпочтительны при опухолях вблизи костных и хрящевых тканей.

Криодеструкция – разрушение опухоли путем замораживания жидким азотом. Используют при поверхностных формах базалиомы площадью менее 3 см², при микронодулярной, язвенной формах с глубиной проникновения до 3 мм. Криодеструкцию проводят в течение 30 – 180 секунд с захватом 1 – 1,5 см окружающих опухоль тканей.

Лазеротерапия – разрушение опухоли с помощью лазерного излучения, вызывающего коагуляционный некроз. Используется в основном при поверхностной и микронодулярной формах.

При локализации базалиомы в области носа, века, внутреннего угла глаза, ушной раковины, при множественных, поверхностных опухолях, положительные результаты могут быть достигнуты при использовании фотодинамической терапии (ФДТ). Этот метод основан на способности фотосенсибилизатора избирательно накапливаться в опухоли и при воздействии световой волны, длиной, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизирующего вещества, генерировать синглетный кислород, оказывающий токсический эффект на опухолевые клетки, приводя к их гибели.

Основными параметрами ФДТ являются:

- доза внутривенно вводимого фотосенсибилизатора;
- интервал после введения фотосенсибилизатора до начала облучения;
- доза облучения видимым светом.

ФДТ требует соблюдения больным ограниченного светового режима и адекватного обезболивания.

Хирургический метод лечения базалиом заключается в иссечении опухоли в пределах 2 см окружающих здоровых тканей, однако дает значительный процент ее рецидивирования. Этот недостаток устраняется применением микрографической хирургической методики F.E. Mohs, заключающейся в

последнем удалении опухоли с гистологическим исследованием криостатных срезов каждого слоя.

Метод Моса позволяет максимально сохранить здоровые ткани. Он показан при больших размерах или «размытых» границах опухоли, при рецидивах, при опухолях опасной локализации или опухолях требующих очень бережного иссечения (например, при локализации на веке).

Лучевая терапия включает близкофокусную рентгенотерапию, гамма- и электронную терапию. Близкофокусную рентгенотерапию используют при невозможности радикального удаления опухоли другими методами в суммарной дозе 60Гр. Ее не рекомендуют применять при больших размерах опухоли, при склеродермоподобной и язвенной (кровотокающей) формах базалиом, синдроме Горлина – Гольца. Гамма- и электронная терапия еще не получили достаточного распространения. Лучевую терапию можно использовать как адъювантную при опухолях высокой степени злокачественности. Назначение ЛТ в молодом возрасте больным требует взвешенного подхода из-за риска лучевого дерматита и индуцированных злокачественных новообразований.

В настоящее время используется методика радиохирургии аппаратом «Сургитрон», работающим в четырех режимах: резекция, коагуляция, разрезкоагуляция, фульгурация. В зависимости от размеров и локализации опухоли применяют различные электроды (петельные, ромбовидные, шариковые, игольчатые).

Химиотерапию используют как метод индивидуальной терапии при макронодулярных, язвенных формах БКР, при неудобной локализации опухоли для использования других методов лечения, при множественности опухолевых очагов или больших размерах базалиомы. Применяют эпидермотропные препараты: проспидия хлорид по 50-100 мг/сут. (на курс 2-3 г), диброспидия хлорид – в виде в/м или внутривокаловых инъекций по 100-200 мг 2 раза в сутки (на курс 6-8 г). В настоящее время с успехом применяют инъекции в опухолевый очаг интерферонов. Химиотерапия часто комбинируется с криодеструкцией опухоли.

Иммуномодулирующая терапия. В последние годы в лечении базально-клеточного рака кожи используются интерфероны, обладающие иммуномодулирующим и противоопухолевым действием, приводящим к постепенному регрессу опухоли. Предпочтение отдают методике обкалывания опухолевых очагов интерфероном альфа-2а по 1-1,5 млн. МЕ через день (на курс 10-15 млн. МЕ) с перерывом между курсами 8 недель. Интерферонотерапию можно при необходимости комбинировать с другими методами лечения базалиом.

Лечение плоскоклеточного рака кожи

При установленном диагнозе плоскоклеточного рака кожи используют хирургический, лучевой и медикаментозный методы лечения. Выбор метода лечения зависит от стадии, локализации опухоли, распространенности процесса и общего состояния больного. Кроме того, учитывают функциональные и косметические последствия лечения.

Наиболее старым, но не утратившим своего значения, является хирургический метод в объеме иссечения опухоли кожи в пределах здоровых тканей с последующей пластикой или без нее. Использование метода Моса позволяет осуществлять интраоперационный микроскопический контроль краевой зоны удаленной опухоли, максимально сохранить объем здоровой кожи вокруг очага и добиться высокого уровня излечения (до 99%).

Применение лазерного излучения возможно путем фотодинамического разрушения опухоли или в виде фотодинамической терапии.

Из лучевых методов используется рентгеновское излучение при опухолях небольших размеров и рентгенотерапия при лечении больных пожилого возраста.

К альтернативным методам относится системная химиотерапия цисплатином, блеомицином, метотрексатом (6 курсов с интервалом в 4 недели), ее применяют при неоперабельных опухолях.

Для лечения ПРК используют интерфероны в виде очаговых обкалываний интерфероном альфа-2в по 1,5 млн. МЕ 3 раза в неделю в течение 3 недель, а также интерфероном альфа-2а в комбинации с ретиноидами (изотретиноин 1 мг/сут. внутрь). Эффект применения ароматических ретиноидов при плоскоклеточном раке кожи достигает 70%.

Прогноз и реабилитация

При своевременном и адекватном лечении рака кожи прогноз благоприятный. Излечение наблюдается у 95% больных с распространенностью опухоли T₁ и T₂. Прогноз ухудшается с увеличением распространенности первичной опухоли и появлением регионарных метастазов.

Реабилитация больных раком кожи заключается в восстановлении косметических и функциональных нарушений после проведенного лечения. Желательна психологическая реабилитация.

Профилактика рака кожи

Большинство опухолей кожи обусловлено длительными инсоляциями, и профилактика сводится к ограничению этого воздействия, ее надо начи-

нать с раннего детского возраста. Главное – объяснить населению, какой может нанести вред чрезмерное увлечение солнцем, особенно блондинам со светлой кожей. Рекомендуется носить закрытую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами и не посещать солярии. Крайне важное значение имеет раннее выявление и лечение предшественников злокачественных опухолей кожи и опухолей *in situ*. Важна роль санитарного просвещения населения о клинических проявлениях рака кожи с целью обращения больных к врачу в возможно ранние сроки болезни. Важное значение имеет соблюдение техники безопасности на производстве, связанном с воздействием канцерогенных веществ; рабочие таких производств должны систематически проходить осмотр у профпатолога, дерматолога и онколога.

Лица со злокачественными опухолями кожи в анамнезе подлежат длительному диспансерному наблюдению. Важной задачей является проведение мероприятий по улучшению экологической среды обитания человека.

ГЛАВА II

МЕЛАНОМА

Кожная и внекожная формы

Профессор Антипова С.В.

Введение

Пигментные образования кожи встречаются очень часто. Чрезвычайно опасна из них только меланوما. Ее удельный вес в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями составляет по данным Международного Противоракового Союза 0,1-6,9% на 100 тыс. населения.

Термин «меланوما» (от греческого – темный, черный) предложил в 1838 году Карсвелл. Меланوما кожи (МК) является злокачественной пигментной опухолью нейроэктодермального происхождения, развивающейся из меланокитов, расположенных преимущественно в коже, и клеток невусов. Поэтому кожная форма заболевания, а именно меланوما кожи, является самой частой, составляя 10% всех злокачественных опухолей кожи, она ответственна за 80% случаев смерти, приходящихся на группу злокачественных опухолей кожи. Причина этого состоит в том, что меланوما, в отличие от базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи, представляет собой модель злокачественной опухоли, для которой характерны не только местный рецидив или появление регионарных лимфогенных метастазов, но в значительно большей степени развитие отдаленных метастазов.

Кожные формы в структуре меланом составляют 70-80%, внекожные формы с локализацией на слизистой пищевода, прямой кишки, гениталий, полости рта и носовых пазух, оболочек головного и спинного мозга составляют 1-3%. Еще 5-7% приходится на глазную форму заболевания, при которой чаще поражается сетчатка, значительно реже – конъюнктивы глаза.

Эпидемиология меланомы кожи

В настоящее время меланوما стала представлять реальную угрозу для значительного числа людей. Современные эпидемиологические исследования установили стремительный рост заболеваемости меланомой кожи в разных странах мира. Так, если в США в 1984г. было выявлено 18 000 больных меланомой кожи и 5500 человек умерли от нее, то в 1994г. эти цифры возросли до 32 000 и 8 000 человек соответственно.

В России ежегодно меланомой кожи заболевают свыше 5700 человек и более 2200 человек умирают от нее. В 1998г. стандартизованный показа-

тель заболеваемости меланомой кожи у мужчин был 2,9%, у женщин – 3,2%. За 10 лет (1989 – 1998) прирост данного показателя у мужчин составил 35%, у женщин – 41%, при среднегодовом темпе прироста 4,2 и 3,5% соответственно. Стандартизованный показатель смертности от меланомы кожи у мужчин стал 1,5%, у женщин – 1,1%.

В различных регионах мира показатели заболеваемости меланомой существенно отличаются. За период 1988 – 1992г. наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи 23 – 29,8% были характерны для белого населения Австралии и Новой Зеландии. Достаточно высокий уровень заболеваемости 15 – 18,6% отмечен среди европейцев, живущих в Зимбабве, белых мужчин США (Лос-Анжелес, Сан – Франциско), женщин Австрии, Норвегии. Высокий, по меркам Европы, уровень (8,8 – 14,1%) был среди жителей Дании, Италии, Швейцарии, Швеции, мужчин Австрии и Норвегии. Самые низкие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи 0,1 – 1,5% выявлены в Алжире, у индейцев и черных жителей США, Уганды, Зимбабве, в Китае, Корее, Японии.

Заболеваемость меланомой по данным МАИР (2003г.) наиболее высокой зарегистрирована в Австралии, Квинс у мужчин 51,1 случаев на 100 тыс. населения (у мужчин – 31,1 и у женщин – 20,4 соответственно), в США у белых – 15,4 и 11,6 случаев на 100 тыс. мужчин афроамериканцев 1,0 случаев на 100 тыс. у мужчин и 0,5 на на 100 тыс. у женщин. Высокий, по меркам Европы, уровень заболеваемости среди жителей Швейцарии (15,6 и 13,1), Швеции (11,8 и 11,9), Дании (10,5 и 13,4). Самые низкие стандартизованные показатели выявлены в Японии, Китае, Индии, Гамбии и мужчин и у женщин.

Смертность от меланомы также высока среди белого населения Австралии (мужчин – 5, женщины – 5) и Новой Зеландии (мужчин – 3, женщины – 3). 5-ти летняя выживаемость больных меланомой очень высока в Австралии, Новой Зеландии (85%) и США (88%), в Европе этот показатель ниже (70-75%), в развивающихся странах он равен примерно 50%.

Одним из основных пусковых механизмов роста заболеваемости меланомой считают произошедшее за последнее время увеличение суммарного времени воздействия ультрафиолетовой части спектра солнечного света на кожу человека, не всегда генетически к этому подготовленную. У представителей цветных рас меланома встречается относительно редко. Латиноамериканцы, азиаты и негры болеют меланомой в 10-20 раз реже, чем белое население. Заболеваемость возрастает по мере приближения к экватору, но на любой географической широте темнокожие люди болеют реже.

Этиопатогенез меланомы кожи

Меланома кожи развивается вследствие злокачественного превращения меланоцитов и меланобластов. Эмбриогенетически меланоциты являются производными нейроэктодермального гребешка, из которого их предшественники мигрируют в кожу и другие органы на ранних сроках внутриутробного развития. Меланоциты кожи имеют вид отростчатых клеток, располагающихся на базальной мембране среди элементов росткового слоя эпителия. Их основной функцией является выработка пигмента меланина. Производимый ими меланин захватывается эпителиоцитами, и степень насыщенности последних пигментом определяет цвет кожи человека. У представителей разных рас количество меланоцитов практически одинаково, но для темно- и чернокожих людей характерно увеличение размеров меланоцитов и более интенсивное насыщение меланином клеток всех слоев эпидермиса.

До настоящего времени вопросы этиологии меланомы до сих пор разработаны далеко не полностью. В свете современной молекулярно – генетической теории в основе злокачественного роста лежат необратимые повреждения генотипа нормальной клетки под воздействием физических, химических и биологических канцерогенных агентов. Эти нарушения могут иметь как генетический (генные мутации, хромосомные абберации, изменения целостности хромосом или количества генов), так и эпигенетический, обменный характер (например, нарушения в ферментной системе ДНК). Клетки с поврежденной ДНК приобретают способность к беспредельному размножению, формированию и метастазированию.

Одним из распространенных генных нарушений в опухолях человека является повреждение гена p53, который в нормальном состоянии контролирует пролиферацию клеток и тем самым подавляет возможность опухолевого роста. Мутации этого гена обнаруживаются в различных злокачественных опухолях, включая и меланому кожи. Наряду с этим, имеются сведения о наличии связи повреждения генов p16 и p15 с развитием семейной меланомы, а также и о других генных нарушениях, выявляемых в различных фазах развития и роста меланомы.

Риск возникновения меланомы у членов семьи (кровных родственников), в которой меланомой болел один ее член, равен 2, а у членов семьи с двумя больными меланомой – 5. Семейная предрасположенность к развитию меланомы, скорее всего, определяется генетическим полиморфизмом или, что менее вероятно, мутациями в генах-супрессорах или мутаторных генах.

При построении этиологической модели меланомы был выделен ряд причинных факторов, которые или вызывают злокачественное превраще-

ние меланоцитов или способствуют этому. Обычно их называют факторами риска и подразделяют на экзогенные и эндогенные. Конечно, подобное разделение в определенной мере является условным, поскольку существование любого живого организма невозможно без постоянного взаимодействия с окружающей средой. Поэтому при возникновении и развитии меланомы кожи, впрочем, как и многих других опухолей, имеет место сочетанное воздействие на человека повреждающих факторов.

В возникновении меланомы важная роль принадлежит разным факторам:

Экзогенные факторы риска представлены физическими, химическими и биологическими агентами окружающей среды, обладающими прямым воздействием на кожу.

Физические факторы риска:

- избыточная инсоляция, особенно в детском возрасте;
- ионизирующая радиация;
- флюоресцентное освещение;
- хроническая травматизация кожи.

Более значительным фактором риска развития меланомы признается травматизация невосков, как многократное так и однократное.

Химические факторы риска:

Эта группа факторов риска имеет важное значение для людей, которые имеют профессиональные контакты с химическими веществами, способствующими развитию меланомы:

- азотная кислота;
- винилхлорид, пластмассы, бензол;
- пестициды;
- каменный уголь;
- фармпрепараты.

Биологические факторы риска:

• особенности питания (более высокий уровень среднего ежедневного потребления белка и животного жира);

• прием алкоголя (усиливает образование меланостимулирующего гормона);

• лекарственные препараты (эстрогенсодержащие гормональные препараты);

Экзогенные факторы риска – это биологические особенности организма, присутствие которых повышает риск развития меланомы и патологические изменения кожи, меющие вероятность злокачественного перерождения, т.е. предшественники меланомы.

- расовая и этническая предрасположенность;
- уровень пигментации организма;

- фототип кожи I-II (склонность к солнечным ожогам кожи, рыжие волосы, голубые глаза, светлая кожа);
- присутствие лентиго и веснушек;
- три и более эпизодов тяжелых ожогов кожи в течении жизни;
- отягощенный семейный анамнез, накопление случаев меланомы у близких родственников;

- антропометрические показатели;
- иммунные нарушения;

Эндогенные факторы:

- беременность;
- пигментная ксеродерма кожи;
- меланоз Дюбрейля;
- общее число доброкачественных меланоцитарных невусов на коже;
- наличие 3 и более атипичных меланоцитарных невусов.

Согласно наличию этих факторов выделяют и группы риска:

1. Группа крайне высокого риска (риск увеличен более чем в 50 раз)

- изменение внешнего вида пигментного образования
- диспластический невус у больного с двумя случаями меланомы в семейном анамнезе
- зрелый возраст (по сравнению с детским)
- более 50 пигментных невусов диаметром больше 2мм

2. Группа высокого риска (риск увеличен примерно в 10 раз)

- меланома в семейном анамнезе
- спорадические диспластические невусы
- врожденные невоклеточные невусы
- принадлежность к европеоидной расе (по сравнению с негроидной и монголоидной)
- меланома в анамнезе

3. Группа умеренного риска (риск увеличен в 2-4 раза)

- иммунодефицит
- светлая кожа или избыточная инсоляция

Весьма важным обстоятельством является то, что у большинства больных меланома развивается на месте существующего пигментного невуса. Пигментные невусы или родимые пятна согласно Международной гистологической классификации опухолей кожи (ВОЗ), которая приведена ниже, относятся к доброкачественным опухолям и встречаются по разным данным у 25-50% больных.

А. Доброкачественные невусы.

1. Пограничный невус (юнкциональный).
2. Сложный невус.
3. Внутридермальный невус.
4. Эпителиоидный и (или) веретеночлеточный невус (ювенильная меланома, ювенильный невус).
5. Невус из баллонообразных клеток.
6. Гало-невус.
7. Гигантский пигментный невус.
8. Фиброзная папула носа (инволюционный невус).
9. Голубой невус.
10. Клеточный голубой невус.

Б. Предраковые изменения.

1. Предраковый меланоз, меланотическое пятно Хатчинсона.

В. Злокачественные.

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

Г. Неопухолевые пигментные поражения.

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

Клиницисты выделяют отдельную группу невусов, у которых чаще развиваются меланомы. К меланоопасным невусам относятся следующие невусы (Пачес А.И., 1997 г):

1. Меланоз Дюбрейля (в 80% случаев).
2. Гигантский пигментированный невус (до 13% случаев).
3. Голубой (синий) невус.
4. Невус Отта.
5. Пограничный невус (предраковый дерматоз, который может быть пятнистым, кокардным, мишенеподобным).
6. Смешанный (сложный) невус (в 50-80% случаев).
7. Ювенильная меланома (веретеночлеточный невус, эпителиоидный невус).
8. Диспластический невус (предшественник меланомы).
9. Пигментный внутридермальный невус.
10. Лентиго.

Предшественники меланомы

Пигментная ксеродерма кожи (xeroderma pigmentosum) – это редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит неспособность ДНК к репарации повреждений, причиненных УФ-излучением. Частота заболевания 1:250000, тип передачи рецессивный, проявляется в случаях передачи от обоих родителей, характерна высокая чувствительность к солнечным лучам с детского возраста.

Меланотическое пятно (или веснушка) Хатчинсона (синонимы: melanosis praemalignum, lentigo maligna, старческое лентиго). Впервые описал в 1890 году J. Hutchinson. В отечественной литературе это заболевание называют меланоз Дюбрейля. Возникает на коже лица, груди, кистей. Вначале появляется маленькое коричневое пигментное пятно, которое медленно годами увеличивается в размерах до 2-6 см и более. Озлокачествление может наступить спустя много лет.

Пигментную ксеродерму кожи и меланоз Дюбрейля относят к облигатным предмеланомным заболеваниям, т.е. к обязательным предшественникам меланомы.

Невусы

Невусы представляют собой образования, которые состоят из скопления меланоцитов различной степени дифференцировки, располагающихся в виде гнезд в разных слоях (уровнях) кожи.

В просторечии невусы нередко называют «родимыми пятнами», что не совсем точно, поскольку определенная часть из них является приобретенными.

По мнению одних исследователей большинство меланом возникает из невусов в результате воздействия на них различных факторов риска среди которых ведущая роль отводится травме. По мнению других, более часто меланомы возникают в неизменной коже, чем из невусов.

Данное противоречие объясняется одним из постулатов теории опухолевой прогрессии I.Fulds, согласно которой злокачественные опухоли имеют два пути развития: прямой – малигнизация одной или нескольких стволовых клеток и непрямой – малигнизация предраковых изменений.

Истинная частота возникновения меланом из невусов окончательно не установлена, и далеко не каждый из них является источником опухоли. Поэтому невусы относят к факультативным предракам.

Как минимум 20% спорадических меланом развиваются из диспластического невуса поэтому его считают наиболее значимым предшественни-

ком меланомы. Диспластические невусы выявляют у 5-10% населения в целом и у 40% больных со спорадической меланомой (на долю которой приходится 90% всех меланом). Существование семейных меланом свидетельствует о значении генетических факторов в их возникновении. При этом в некоторых семьях меланома развивается почти исключительно из диспластических невусов. Эта форма заболевания наследуется аутосомно - доминантно и обусловлена мутацией 9p16. В других семьях риск меланомы не сопряжен с наличием диспластических невусов, а опухоль может развиваться как из диспластического невуса, так и на чистой коже. Однако в любом случае диспластический невус служит фактором риска меланомы. У больных диспластическими невусами и двумя случаями меланомы в семейном анамнезе риск заболеть меланомой в течение жизни превышает 50%. Количество диспластических невусов может колебаться от одного до нескольких сотен. Когда их много, они могут отличаться друг от друга неоднородностью цвета (светло-коричневого, коричневого, черного, красного, розового). Характерны нечеткие, разлитые границы, периферические участки находятся на уровне кожи, размеры диспластических невусов обычно > 6 или 10 мм в диаметре.

Более редкие предшественники меланомы – врожденные невоклеточные невусы. Эти невусы либо присутствуют при рождении, либо постепенно проступают на коже в течение первых недель после рождения (так называемые поздние невусы). Гигантский врожденный невоклеточный невус – это редкий порок развития. Он представляет собой бляшку размерами от 20 см до целых анатомических областей; возможно поражение более половины поверхности тела. Обычно это одиночное образование но в сопровождении многочисленных мелких врожденных невоклеточных невусов. Бляшка имеет темно-коричневую окраску и четкие границы. Поверхность – от гладкой до складчатой, может быть покрыта грубыми волосами. Риск развития меланомы из гигантского врожденного невоклеточного невуса в течение жизни составляет около 6%. Мелкие и крупные врожденные невоклеточные невусы встречаются у 1% населения. Это коричневые или темно-коричневые бляшки с гладкой или бородавчатой поверхностью и четкими границами. Иногда вокруг волосяных фолликулов наблюдаются гипер- и гипопигментированные пятна, что придает бляшке пестрый вид. Порой невусы покрыты толстыми, грубыми волосами. Известно, что меланома может развиваться из мелких и крупных врожденных невоклеточных невусов, но количественно риск никем не оценивался. При гистологическом исследовании удаленных меланом в 2-6% случаев обнаруживают патоморфологические признаки предшествующего врожденного невоклеточного невуса.

Среди факторов, способствующих малигнизации невусов, следуют отметить избыточную инсоляцию, различные виды травм (более 50% больных связывают заболевание с механической травмой), функциональные изменения эндокринной системы (при половом созревании, беременности, климаксе), генетические факторы (цвет кожи, волос, глаз, наличие веснушек, родинок и др.)

Существует ряд клинических признаков малигнизации невусов (А.И. Пачес, 1997):

1. Нарушение или полное отсутствие кожного рисунка, шелушение невуса.
2. Изменение цвета невуса, его резкая пигментация (вплоть до черного цвета), а в некоторых случаях уменьшение пигментации.
3. Неравномерная окраска, частичное (неравномерное) или полное изменение окраски невус-меланомы.
4. Появление блестящей глянцевой поверхности невуса.
5. Появление воспалительной ареолы вокруг невуса (появление красноты в виде венчика).
6. Изменение конфигурации по периферии, «размывание» границ контура невуса (фестончатости краев).
7. Увеличение в размерах и уплотнение невуса, горизонтальный рост.
8. Вертикальный рост невуса над окружающими тканями.
9. Появление у основания невуса и на поверхности невуса узловатых мелких папилломатозных элементов с очагами некроза.
10. Возникновение зуда, жжения, покалывания и напряжения кожи в области невуса.
11. Появление трещин, изъязвления, кровоточивости и мокнутия поверхности невус-меланомы.
12. Возникновение дочерних пигментированных или розовых образований (сателлитов) в коже вокруг невуса-меланомы.
13. Отсутствие или воспаление волосяного покрова на поверхности невуса.

При появлении таких изменений необходимо провести углубленное обследование пациента с целью исключения меланомы кожи.

Меланома кожи традиционно считается злокачественной опухолью с вариабельным и непредсказуемым течением. С одной стороны в 80-90% случаях можно достигнуть стойкого излечения на ранних стадиях развития, а другой стороны стандартная операция удаления локальной инвазивной меланомы не всегда гарантирует больному длительного безрецидивного выживания и отсутствия метастазов.

В клиническом развитии меланома кожи часто демонстрирует феномен частичной спонтанной регрессии и в 1-2% случаев полную регрессию первичного очага, в связи с чем считается иммуногенной опухолью. Микроскопический очаг регрессии представлен инфильтратом, состоящим из Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и клеток Лангерганса или дендритных клеток.

Т-клетки могут экспрессировать рецептор к ИЛ-2 и HLA-DR- антигены, вследствие их специфической активации. Лимфоидный инфильтрат замещает пигментные злокачественные клетки, что проявляется очагом просветления на поверхности меланомы. При полной регрессии на коже определяется полностью депигментированный очаг, который со временем приобретает цвет окружающей кожи.

Феномен спонтанной регрессии меланомы кожи свидетельствует о существовании специфического воздействия на формирующуюся опухоль. Однако его нельзя отнести к положительному фактору прогноза, т.к., несмотря на его присутствие, опухоль способна метастазировать.

Научный прогресс в понимании биологических свойств меланомы кожи человека был достигнут в 60 – х годах XX столетия и связан с именами американских ученых – патологов Кларка и Бреслоу. В 1967 году W.H. Clark внедрил в практику микроскопическую диагностику инвазии опухоли в нижележащие слои дермы. Была предложена методика микростадирования локальной меланомы кожи, которая основывалась на анатомическом строении кожи с выделением 5 уровней инвазии:

I уровень – клетки меланомы в пределах эпидермиса (меланома *in situ*)

II – опухоль разрушает базальную мембрану и инвазирует верхние отделы сосочкового слоя дермы

III – клетки меланомы заполняют сосочковый слой дермы

IV – инвазия ретикулярного слоя дермы

V – инвазия подлежащей жировой клетчатки

В 1970 году A. Breslow предложил методику установления микростадии первичной меланомы кожи, суть которой заключалась в измерении толщины опухоли или ее максимального вертикального размера в миллиметрах в гистологическом препарате с помощью окулярного микрометра. Он определил, что меланомы толщиной менее 0,76 мм редко дают метастазы. По данным ряда исследований 8-летняя выживаемость при таких меланомах составляет 98%. Среди других независимых прогностических показателей рассматриваются частота метастазов и изъязвление опухоли (неблагоприятные признаки), а также такие признаки, как клеточный тип опухоли, инвазия сосудов, инфильтрация опухоли лимфоцитами, локализация опухоли (конечности, туловище), толщина опухоли (< 1,7мм и > 1,7мм), регрессия опухоли. В последние годы изучены многочисленные признаки, отражающие различные уровни структурной и функциональной организации опухоли, направленные на поиск новых прогностических критериев при злокачественной меланоме. В качестве примера таких исследований можно привести изучение содержания ядерной ДНК в меланоцитах, экспрессии мутированного гена-супрессора p53. Однако, на сегодняшний день, проанализировав данные литературы о значении прогностических факторов, приоритетными являются толщина опухоли, пол и возраст, локализация опухоли. В настоящее время установлены четкие морфологические критерии двух фаз (радиальной и вертикальной) роста меланомы, резко отличающиеся по исходу заболевания, но признаки микростадирования меланом все еще несовершенны.

Клинико – морфологическая характеристика меланомы

В настоящее время наибольшее признание получила нейроэктодермальная теория тканевого происхождения (гистогенеза) меланом кожи. Меланобласты (предшественники меланоцитов) возникают в невральном гребешке и в последую-

щем мигрируют в эпидермис. Меланома кожи исходит из меланоцитов или из невусных клеток. Меланоциты располагаются в базальном слое эпидермиса по линии дермоэпидермальной границы, основной их функцией является синтез пигмента меланина, который захватывается и накапливается эпидермальными клетками. В своем развитии меланома проходит две фазы: горизонтальную (или фазу радиального роста) с распространением опухоли в пределах эпителиального пласта и последующую вертикальную, характеризующуюся инвазией через базальную мембрану в дерму и подкожную жировую клетчатку.

Основываясь на гистологическом типе и характере роста первичной опухоли W.H. Clark предложил клинико - гистологическую классификацию, согласно которой выделяют четыре основные морфологические формы меланомы:

- 1) поверхностно распространяющаяся меланома;
- 2) узловая меланома;
- 3) меланома типа злокачественного лентиго;
- 4) акрально - лентигинозная меланома.

Характеристика	Поверхностно распространяющаяся меланома	Узловая меланома	Меланома кожи типа злокачественного лентиго	Акрально-лентигинозная меланома
Средний возраст	45 лет	50 лет	70 лет	60 лет
Фазы радиального роста	более 5 лет	Отсутствует	1-20 лет и более	Около 2 лет
Локализация	Туловище и нижние конечности	Любая, чаще туловище, голова, шея	Голова, шея, кисти	Ладони, подошвы, область ногтевого ложа
Цвет	Характерны неравномерная окраска и беспорядочное смешение цветов: коричневого, различных оттенков, иссиня-черного, розового; границы очагов поражения хотя бы частично приподняты над уровнем кожи (определяются визуально или при пальпации)	Фиолетовый или иссиня-черный цвет; окраска равномерная либо с вкраплениями коричневых или черных участков	Для плоских участков характерен коричневый цвет различных оттенков, возможны серые и белые вкрапления; для узлов характерен красноватокоричневый, синеватосерый, иссиня-черный цвет	На плоских участках преобладает темно-коричневый цвет, на приподнятых над поверхностью кожи коричневаточерный или иссиня-черный
Частота (%)	65	25	7	3

Три из четырех форм – поверхностно распространяющаяся меланома, лентиго – меланома и акрально- лентигинозная меланома – сначала растут в пределах эпидермиса, не прорастая в дерму. Это так называемая фаза радиального роста, во время которой эффективно хирургическое лечение. У узловой меланомы фаза радиального роста с низким потенциалом метастазирования (II уровень инвазии по Кларку). Затем фаза радиального роста облигатно переходит в фазу вертикального роста, с инвазией ретикулярного и подкожно – жирового слоя кожи и высоким потенциалом метастазирования.

У узловой меланомы фаза радиального роста практически отсутствует, опухоль сразу прорастает в дерму и начинает метастазировать. Эта опухоль встречается преимущественно у представителей всех рас, но чаще всего ею страдают японцы. Поверхностно распространяющаяся меланома встречается главным образом среди белого населения. У мужчин излюбленная локализация – спина, у женщин – спина и голени. Из диспластических невусов обычно развиваются поверхностно распространяющиеся меланомы.

Первые признаки меланомы – увеличение размеров пигментного образования и изменение его окраски (70% случаев замечают сами больные). Кровоточивость, изъязвление и боль появляются значительно позже. Опухоли могут иметь различную форму, размеры, расположение и окраску. Размеры могут быть от нескольких миллиметров до 1-3см, форма – овальной, округлой, полигональной, треугольной. Поверхность опухолевого очага может быть гладкой, лакированной, мокнущей, изъязвленной, легко кровоточащей, покрытой корочками. Консистенция опухоли, как правило плотная, реже эластичная. Кожный рисунок на поверхности меланомы исчезает. Пигментация бывает равномерной, но чаще в пределах одной опухоли встречается несколько цветовых сочетаний. Цвет меланомы может быть различным: коричневый, черный, синий, серый, фиолетовый, розовый. Иногда меланома может быть лишена пигмента. Достоверные клинические признаки меланомы – появление новых «дочерних» узелков или пигментных включений в окружности опухоли (кожных метастазов).

В 1949г. В. Sylven предложил клиническую классификация степени распространения меланом кожи. Автор различал 3 стадии опухолевого процесса. К первой (I) клинической стадии были отнесены те случаи заболевания, при которых у пациентов имелась только первичная опухоль любого размера и формы роста без клинически определяемых регионарных и отдаленных метастазов. Вторая (II) клиническая стадия заболевания определялась при наличии у больных первичной меланомы кожи и/или ее метастазов в регионарных лимфатических узлах. Третья (III) стадия заболевания характеризовалась наличием отдаленных метастазов меланомы кожи, как при первичной опухоли и регионарных метастазах, так и без них, т.е. при диссеминации опухолевого процесса.

В дальнейшем предпринимались неоднократные попытки расширить и детализировать данную классификацию. В настоящее время эта модифицированная классификация широко используется клиницистами всего мира.

Классификация меланомы кожи по Сильвену

- I** – первичная локализованная меланома без регионарных и отдаленных метастазов
- Ia** – первичная меланома, подвергшаяся эксцизионной биопсии не более как 1 месяц тому назад
- Ib** – местный рецидив первичной опухоли
- Ic** – первично – множественная меланома
- II** – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах
- IIa** – первичная опухоль с синхронно развившимся регионарными метастазами
- IIb** – регионарные метастазы появились после иссечения первичной опухоли
- Ic** – местный рецидив в сочетании с регионарными метастазами
- IId** – регионарные метастазы без клинически определяемой первичной опухоли
- III** – диссеминированная меланома (с первичной опухолью или без нее)
- IIIa** – висцеральные метастазы или метастазы более чем в одном регионарном лимфатическом коллекторе
- IIIb** – множественные кожные и подкожные метастазы.

В этой классификации есть некоторые недостатки: не учитывается глубина инвазии первичной опухоли в подлежащие ткани по Clark и толщина меланомы по Breslow, а именно, два критерия которые по современным представлениям оказывают наибольшее влияние на прогноз заболевания у больных первичной меланомой кожи (без клинически определяемых метастазов). Тем не менее, классификация считается достаточно приемлемой в онкологической практике, она позволяет до начала лечения пациента охарактеризовать и простадировать хорошо известное клиницистам многообразие манифестации опухолевого процесса у больных меланомой кожи. Точный прогноз заболевания возможен только после проведения гистологического исследования пораженного материала. Во всем мире для этой цели используются объединенная TNM/UICC/AJCC система стадирования меланомы кожи, разработанная совместно Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) и Комитетом по TNM классификации Международного противоракового союза (UICC) в 1983 – 1988гг., утвержденная в 5-издании в 1997 году. В 2002 году утверждена новая версия этой классификации с учетом новых используемых сегодня прогностических факторов и включена в 6-е издание TNM классификации.

Основные критерии новой редакции объединенной Системы стадирования и группировка по стадиям приведены ниже.

Классификация TNM Международного Противоракового Союза

Правила классификации:

Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. При оценке категорий N и M используют следующие методы:

N категории – физикальный осмотр и методы визуализации

M категории – физикальный осмотр и методы визуализации

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

Односторонние опухоли:

Голова, шея. Преаурикулярные на стороне поражения, подчелюстные, шейные и надключичные лимфатические узлы.

Грудная клетка. Подмышечные лимфатические узлы на стороне поражения.

Рука. Лимфатические узлы в локтевой ямке и подмышечные на стороне поражения.

Брюшная стенка, поясница, ягодицы. Паховые лимфатические узлы на стороне поражения.

Нога. Подколенные и паховые лимфатические узлы на стороне поражения.

Анальный край и перианальная кожа. Паховые лимфатические узлы на стороне поражения.

Опухоли в пограничных зонах, между и выше.

Лимфатические узлы, принадлежащие к областям с обеих сторон пограничной зоны, считаются регионарными лимфатическими узлами. Пограничными зонами считают следующие 4-сантиметровые полосы:

Между	Вдоль
Правое/Левое	Средняя линия
Голова и шея/грудная клетка	Ключично акромиальная верхний край лопатки
Грудная клетка/рука	Плечо подмышка плечо
Грудная клетка/брюшная стенка, поясница и ягодицы	<i>Спереди:</i> середина между пупком и реберной дугой <i>Сзади:</i> нижняя граница грудного отдела позвоночника
Брюшная стенка, поясница и ягодицы/нога	Пахово ягодичная складка

Метастазы в любых других лимфатических узлах, не относящихся к указанным группам, обозначаются как M1.

В целом клинико-гистологическая классификация меланомы кожи по 4 основным типам является достаточно информативной при определении предварительного прогноза. В то же время, как указывалось выше, точный прогноз заболевания возможен только после проведения гистологического исследования пораженного материала. Во всем мире для этой цели используется объединенная TNM/UICC/AJCC система стадирования меланомы кожи, разработана совместно Американским объединенным комитетом по раку (AJCC) и Комитетом по TNM классификации Международного противоракового союза (UICC) в 1983-1988 гг. (5-е издание TNM классификации). Однако полученные за последние 2 десятилетия результаты исследования свидетельствовали о том, что данная система не включает многие из используемых сегодня прогностических факторов и нуждается в серьезной корректировке. Новая измененная версия системы стадирования меланомы кожи получила одобрение Американского объединенного комитета по раку и Международного противоракового союза и включена в 6-е издание TNM классификации 2002г. Основные критерии новой редакции объединенной системы и группировка по стадиям приведены ниже.

**Объединенная TNM/UICC/AJCC система стадирования меланомы кожи
(5 издание, 1997г.)**

Стадия заболевания	Критерии*	Определение (толщина опухоли по Breslow, уровень инвазии по Clark)
IA	pT1 N0M0	Толщина опухоли $\leq 0,75$ мм, уровень инвазии-II
IB	pT2 N0M0	Толщина опухоли от 0,76 до 1,5мм и/или уровень инвазии – III
IIA	pT3 N0M0	Толщина опухоли от 1,51 до 4,0 мм и/или уровень инвазии IV
IIB	pT4 N0M0	Толщина опухоли $> 4,0$ мм и/или уровень инвазии V
III	pT1-4 N1M0	Регионарные метастазы до 3 см в диаметре
	pT1-4N2M0	Регионарные метастазы более 3 см в диаметре и/или транзитные метастазы
IV	pT1-4 N1-2M1	Отдаленные метастазы

Критерий pT характеризует первичную опухоль по результатам гистологического исследования; критерий N – поражение регионарных лимфоузлов; критерий M – наличие отдаленных метастазов.

**Новая редакция объединенной TNM/UICC/AJCC системы
стадирования меланомы кожи (6 издание, 2002г.)**

Критерии	Определение	
<i>T – первичная опухоль</i>		
pT ₁	≤ 1,0 мм	pT _{1a} – уровень инвазии II или III, без изъязвления pT _{1b} – уровень инвазии IV или V , или с изъязвлением
pT ₂	1,01 – 2,0 мм	pT _{2a} – без изъязвления pT _{2b} – с изъязвлением
pT ₃	2,01 – 4,0 мм	pT _{3a} – без изъязвления pT _{3b} – с изъязвлением
pT ₄	> 4,0 мм	pT _{4a} – без изъязвления pT _{4b} – с изъязвлением
<i>N – регионарные лимфоузлы</i>		
pN ₁	1 лимфоузел с метастазом	pN _{1a} – микрометастаз [*] pN _{1b} – макрометастаз ^{**}
pN ₂	2 – 3 лимфоузла с метастазами	pN _{2a} – микрометастаз [*] pN _{2b} – макрометастаз ^{**} pN _{2c} – транзиторные метастазы /сателлиты без регионарных метастазов
pN ₃	4 и более лимфоузлов с метастазами или гранулезные метастазы/сателлиты с регионарными метастазами	
<i>M – отдаленные метастазы</i>		
M ₁	M _{1a} :кожа, подкожная жировая клетчатка или регионарные лимфоу злы	
	M _{1b} : легкие	
	M _{1c} : другие органы или любая локализация с повышением уровня ЛДГ	

Примечание:

* Микрометастаз выявлен при выполнении биопсии "сторожевого" лимфоузла или профилактической лимфаденэктомии.

** Макрометастаз выявлен клинически и подтвержден гистологическим заключением.

Группировка по стадиям

Стадия IA	pT _{1a}	N ₀	M ₀
Стадия IB	pT _{1b} pT _{2a}	N ₀ N ₀	M ₀ M ₀
Стадия IIA	pT _{2b} pT _{3a}	N ₀ N ₀	M ₀ M ₀
Стадия IIB	pT _{3b} pT _{4a}	N ₀ N ₀	M ₀ M ₀
Стадия IIC	pT _{4b}	N ₀	M ₀
Стадия IIIA	pT _{1a-4a}	N _{1a} 2a	M ₀
Стадия IIIB	pT _{1a-4a} pT _{1b-4b}	N _{1b} 3b 2c N _{1a} 2a 2c	M ₀
Стадия IIIC	pT _{1b-4b} pT любая	N _{1b} 2b N ₃	M ₀ M ₀
Стадия IV	pT любая	N любая	M ₁

Принципиальными изменениями, включенными в новую редакцию, можно назвать следующее:

- 1) при гистологическом исследовании первичной опухоли особо учитывается толщина опухоли по Бреслоу и ее изъязвление;
- 2) при определении характера поражения лимфатических узлов в качестве основных факторов прогноза рассматривается количество пораженных узлов, выявленных клинически или при гистологическом исследовании;
- 3) при характеристике отдаленных метастазов учитывается их локализация и уровень ЛДГ;
- 4) наличие изъязвления на поверхности первичной опухоли ухудшает прогноз заболевания на I, II и III стадиях;
- 5) случаи транзиторных метастазов и сателлитных поражений в зоне первичной опухоли выделены в отдельную IIIC стадию.

Выделение прогностических групп

Основываясь на клинико - патологических данных, в настоящее время выделяют следующие прогностические группы больных меланомой кожи:

1. Больные, имеющие очень высокий риск (более 80%) умереть от прогрессирования заболевания в течение 5 лет с момента установления диагноза, – при наличии отдаленных метастазов (IV стадия).
2. Больные, имеющие очень высокий риск (50-80%) развития рецидива меланомы кожи в течение 5 лет с момента операции, – при наличии мета-

стазов в регионарные лимфоузлы (III стадия), а также при толщине первичной опухоли, превышающей 4мм (IIb – IIc стадии).

3. Больные, имеющие промежуточный риск (15-50%) развития рецидивов заболевания – при толщине первичной опухоли от 2,0мм до 4,0мм (IIa – IIb стадии).

4. Больные, имеющие низкий риск рецидивирования (до 15%), при толщине первичной опухоли менее 2,0 мм (I – IIa стадии).

Метастазирование, рецидивирование меланомы кожи

Меланома кожи обладает вариабельным течением и может быть на ранних стадиях полностью излечена хирургически. Однако из-за несвоевременного выявления почти у половины заболевших развиваются метастазы. Опухоль может метастазировать лимфогенно и гематогенно. Лимфогенное метастазирование представлено несколькими вариантами:

- с началом вертикального роста поражением регионарных лимфоузлов в зависимости от зоны локализации опухоли, лимфоузлы, где метастаз появляется в первую очередь, называется сторожевым;

- при инвазии лимфатических сосудов появлением транзитных метастазов, отсеков на протяжении от первичной опухоли к регионарному для нее лимфатическому коллектору (внутрикожно или подкожно), иногда появляются сателлиты (отдельные узелки вблизи первичной опухоли);

- сочетанием первых двух вариантов, а также поражением отдаленных метастазов.

Примерно у 80% больных метастазы возникают в первые 2 года после удаления первичной опухоли. Более чем у 50% больных метастазирование протекает поэтапно. На первом этапе появляются лимфогенные метастазы, на втором - гематогенные, которые поражают внутренние органы, чаще всего это легкие, затем печень и ЖКТ, головной мозг, надпочечники и реже костная система, но могут возникать в любых органах, включая плаценту.

Местное рецидивирование для меланомы кожи менее характерно (5-10%), тогда как на долю лимфогенных и гематогенных метастазов 50-60 и 30-40% соответственно.

Метастазы меланомы из невыявленного первичного очага составляют 4-5% случаев меланомы. Беспигментную меланому можно принять за недифференцированный рак, что осложняет диагностику и лечение. Чаще поражаются лимфоузлы, но возможны метастазы в любой орган.

Диагностика меланомы кожи

Меланома кожи является уникальной опухолью в клинической онкологии, способной демонстрировать редкое многообразие клинического течения.

Несмотря на наружную локализацию опухоли, диагностика меланомы кожи представляет определенные трудности. В начале заболевания отсутствует яркая клиническая картина, и меланому трудно отличить от других пигментных образований кожи. В настоящее время точность клинической диагностики первичных меланом у врачей общего профиля составляет только 37%.

А. Клиническая диагностика

- Изменение внешнего вида невуса - первый признак меланомы у 70% больных. Невус светлеет или темнеет, приобретает неравномерную окраску, увеличивается, может возникать зуд. Изъязвление и кровотечение бывают в запущенных случаях.

- Неизменная кожа бывает источником меланомы у 30% больных.
- Симптомы отдаленных метастазов зависят от их локализации.

Б. Функциональное исследование

Тщательно осматривают кожу, включая подмышечные впадины, волосяную часть головы, межпальцевые складки, половые органы, перианальную область, слизистую полости рта. Пальпируют все доступные регионарные лимфоузлы и печень. Проводят пальпаторное исследование первичной опухоли и окружающей ее мягких тканей.

В. Инструментальные методы диагностики

- Забор цитологического материала с поверхности опухоли при наличии изъязвления эпидермиса над ней;
- Ультразвуковое исследование первичной опухоли с целью определения ее толщины и глубины инвазии;
- Ультразвуковое исследование лимфатических узлов регионарного лимфатического коллектора;
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- Дерматоскопия или эпилюминисцентная микроскопия;
- Радиоизотопная (радиофосфорная) диагностика;
- Рентгенография органов грудной клетки;
- Термометрическая и термографическая диагностика.

Метод заключается в определении количественного температурного градиента Δt вычислением разницы температур поверхности опухоли и симметричного здорового участка кожи. Значение Δt более 1°C свидетельствует о злокачественной природе опухоли, а Δt менее 1°C рассматривают как результат, характерный для доброкачественного образования.

Эпилюминисцентная микроскопия – неинвазивный метод исследования образований кожи в специальной иммерсионной среде с помощью дерматоскопа, а также метод компьютерной диагностики, позволяет зафиксиро-

рованное с помощью цифровой видеокамеры изображение сохранять в памяти компьютера и по определенным признакам сравнивать с имеющейся в нем базой данных.

Ценным дополнительным методом исследования является радиоизотопное исследование. Его проводят с двузамещенным фосфатом натрия, меченым радиоактивным фосфором ^{32}P . Препарат дают перорально натощак, а затем методом контрастной радиометрии определяют и сравнивают накопление изотопа в опухоли и симметричном участке здоровой кожи. Критерием злокачественности для меланомы будет трехразовое увеличение (300%) накопления фосфора в опухоли в течение 72 часов. Метод позволяет выявить лимфогенные и гематогенные метастазы опухоли.

Диагностическую пункцию пигментной опухоли максимально приближают к предстоящему лечению. Взятие мазков – отпечатков осуществляется путем прикладывания сухого обезжиренного предметного стекла к мокнущей или изъязвленной поверхности меланомы. Цитологический диагноз меланомы совпадает с гистологическим в 97% случаев. Пальпируют лимфатические узлы при их увеличении. Пораженные лимфоузлы требуют удаления.

Следует отметить новый диагностический метод биопсии «сторожевого» или «часового» лимфоузла, как метода диагностики микрометастатического поражения регионарных лимфоузлов при меланоме. Метод основан на предположении, согласно которому метастазы в региональных лимфоузлах возникают в порядке обусловленном анатомическими особенностями лимфооттока от участка кожи, при этом регионарные «сторожевые» узлы первыми стоят на пути оттока лимфы, а следовательно, первыми поражаются мигрирующими с ней опухолевыми клетками. Метод позволяет выявлять микрометастазы и в клинически неизмененных регионарных лимфоузлах, что является ценным прогностическим фактором, и отказаться от выполнения профилактических лимфодиссекций, увеличивающих риск локальной диссеминации. Биопсию сторожевого лимфоузла проводят для оценки прогноза и определения показаний к адъювантной терапии. Биопсия показана при меланоме толщиной 1-4 мм; при меланоме толщиной до 1 мм принимается индивидуально; опухоли толщиной более 4мм сами по себе требуют адъювантной терапии, поэтому биопсия излишня.

При существующем уровне клинической и цитологической диагностики меланомы кожи по статистике в 5% наблюдений имеет место гипердиагностика и в 5% наблюдений – гиподиагностика. Вместе с тем известно, что чувствительность гистологического метода диагностики первичной меланомы кожи в специализированных онкоморфологических лабораториях приближается к 100%. В США стандарты диагностики и лечения злокачествен-

ных новообразований предусматривают при подозрении на меланому кожи сразу выполнять биопсию, не дожидаясь явных признаков злокачественности. Если позволяют размеры и локализация, желательна тотальная биопсия. Данные, накопленные за многолетний период в лечении меланом в НИИ клинической онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт - Петербург, свидетельствуют о возможности и целесообразности тотальной ножевой биопсии первичной меланомы, так как прогрессирование опухолевого процесса или ухудшение результатов лечения у пациентов с биопсированной опухолью не наблюдалось. Основные показания к выполнению ножевой биопсии первичной меланомы кожи следующие:

1. Биопсия показана в случае, если весь комплекс диагностических мероприятий, не дал возможности верифицировать диагноз.
2. Биопсия показана при небольших линейных разрезах (10-15 мм).
3. Биопсия показана, если есть сомнения в клиническом диагнозе, а широкое иссечение опухоли может привести к косметическим дефектам у больного.
4. Биопсия показана, если больному планируется калечащая операция – ампутация пальцев или конечности, мастэктомия, одномоментная профилактическая региональная лимфаденэктомия.

Наряду с этим существует мнение, что эксцизионная биопсия при меланоме противопоказана из-за опасности гематогенной диссеминации процесса. И вместе с тем, ни один из методов диагностики меланомы кожи, кроме тотальной эксцизионной биопсии, не позволяет в настоящее время со стопроцентной уверенностью диагностировать эту опухоль до начала лечения. Однако эксцизионная биопсия меланомы должна быть использована только в том случае, если применение всех методов так и не позволило верифицировать диагноз и является заключительным этапом диагностики меланомы кожи. Ножевая биопсия выполняется только под общим обезболиванием.

При толщине опухоли более 1мм показаны рентгенография грудной клетки, определение активности печеночных ферментов и ЛДГ.

Позитронно – эмиссионная томография целесообразна перед назначением адъювантной терапии. ПЭТ не помогает в диагностике метастазов в лимфоузлы, но это надужный метод для выявления отдаленных метастазов.

КТ или МРТ назначают при подозрении на метастазы в тот или орган. КТ более информативна в диагностике метастазов в легкие, чем ПЭТ. Сцинтиграфия показана при болях в костях и повышении активности щелочной фосфатазы.

Иммуногистохимия. Различить низкодифференцированную беспигментную меланому и другие опухоли помогает окрашивание на белок S – 100 (более чувствительный критерий), антигены MART-1 и HMB-45 (более специфичные критерии).

Тактика при синдроме диспластических невусов.

Удаляют несколько невусов для гистологического исследования. Рекомендуются сделать исходные фотографии всего тела и ежемесячно проводить самообследование с периодическим врачебным контролем. При явных изменениях какого-либо невуса его нужно иссекать. Для раннего выявления меланомы целесообразно пожизненное наблюдение.

Дифференциальная диагностика первичной меланомы кожи

Своевременность ранней диагностики первичной меланомы в значительной степени зависит также от адекватной дифференциальной диагностики.

Из патологических процессов кожи, которые наиболее часто могут симулировать меланому можно перечислить следующее:

1. Невусы: юношеская меланома (невус Спитц)
голубой невус
гало – невус
диспластические невусы
2. Гемангиома: кавернозные тромбированные гемангиомы
3. Атерома.
4. Доброкачественные опухоли кожи: папиллома, кератоакантома, пиогенная гранулема (бортиомикома), аденомы, цистаденомы, эпителиомы, ангио-, дермато-, нейрофиброматоз.
5. Предраковые опухоли эпидермиса: себорейная кератома, болезнь Боуэна.
6. Злокачественные опухоли кожи: плоскоклеточный рак, базалиома, саркома Капоши, фибро-, лейомио- и лимфосаркома, лимфома кожи, аденокарцинома из придатков кожи.
7. Дерматовенерологические заболевания: грибковое поражение ногтевого ложа пальцев (онихомикоз), внеполовой твердый шанкр.
8. Травмы: подногтевая и подэпидермальная гемангиомы.
9. Метастазы опухолей других локализаций: рак легкого, пищевода, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, яичников, почек, меланомы.

В таблице представлено описание пигментных образований, требующих дифференциальной диагностики с меланомой.

Таблица. Пигментные образования, требующие дифференциального диагноза с меланомой

Пигментное образование	Описание
Гемангиома (кавернозная тромбированная гемангиома)	Куполообразная папула красного, вишневого или фиолетового цвета. При диаскопии бледнеет. Дифференциальный диагноз проводят с узловой меланомой.
Голубой невус	Папула или узел диаметром 0,3–1 см. Цвет синий, синевато-серый. Обычно одиночное образование, со временем не изменяется. В половине случаев локализуется на тыльной поверхности кистей и стоп. Дифференциальный диагноз проводят с узловой меланомой.
Дерматофиброма	Плотный узел, обычно диаметром < 6 мм. Границы размытые. Излюбленная локализация конечности. Когда кожу по бокам опухоли слегка сжимают большим и указательным пальцами, узел проваливается внутрь.
Лентиго (юношеское и старческое)	Пятно диаметром от 2 мм до нескольких сантиметров коричневого или темно коричневого цвета. Границы четкие. Старческое лентиго локализуется на открытых участках тела (лицо, тыльная поверхность кистей). Юношеское лентиго имеет равномерную окраску. Старческое лентиго окрашено неравномерно, что хорошо видно под лупой.
Медицинская татуировка (используют при лучевой терапии для маркировки полей облучения); травма с внедрением инородных частиц в кожу	Медицинская татуировка: точечные синие или зеленые пятна, расположенные в правильном порядке (в виде прямоугольника). Травма с внедрением инородных частиц в кожу: цвет может быть черным, форма неправильная.
Пигментированная форма базальноклеточного рака	Папула с валикообразными краями. В центре возможно изъязвление. Обычно возникает у пожилых людей на открытых участках тела. Риск выше у лиц с карими глазами и темными волосами.
Пограничный приобретенный невоклеточный невус	Пятно или едва возвышающаяся над поверхностью кожи папула с четкими границами. Цвет коричневый. Под лупой могут быть видны темные точечные вкрапления.
Подногтевая гематома	Цвет темно бордовый. По мере роста ногтя темный участок постепенно смещается к свободному краю.
Сложный приобретенный невоклеточный невус	Куполообразная папула круглой или овальной формы с четкими ровными границами. Цвет от телесного до темно-коричневого, окраска относительно равномерная. Поверхность гладкая, реже бородавчатая.
Старческая кератома	Папула, бляшка или узел с четкими границами и бородавчатой поверхностью. Цвет от телесного до темно-коричневого. Образования выпуклые, как будто приклеенные к коже, чаще множественные. Под лупой на поверхности видны роговые кисты, что позволяет отличить старческую кератому от меланомы.

Лечение меланомы кожи

Проблема лечения меланомы кожи продолжает оставаться актуальной до настоящего времени вследствие увеличения заболеваемости и смертности от этой патологии. Так, за последние 20 лет практически всеми исследователями отмечен устойчивый рост числа заболевших меланомой кожи во всех странах мира. Самая высокая заболеваемость МК отмечается в популяции белого населения Австралии – 1 на 30 тыс. человек.

Из-за высокой потенции местного роста, регионарного метастазирования, способности к диссеминации по коже, к множественному отдаленному метастазированию меланомы кожи относят к одной из самых агрессивных опухолей с непредсказуемым прогнозом, однако больные меланомой кожи прогностически не являются абсолютно безнадежными, особенно в случаях раннего выявления и адекватного лечения первичной опухоли.

В настоящее время в лечении больных меланомой кожи используются следующие виды терапии: хирургическое лечение, лучевое лечение, регионарная и системная химиотерапия, иммунотерапия, криодеструкция, лазерная деструкция, фотодинамическая терапия, гормонотерапия, регионарная и общая гипертермия.

Современные подходы к лечению меланомы кожи различаются в зависимости от стадии заболевания и могут быть представлены следующим образом:

Стадия заболевания	Методы лечения
I	Хирургический
II	Хирургический, адъювантное лечение
III	Хирургический, адъювантное лечение
IV	Системное лечение, циторедуктивная хирургия

На сегодняшний день «золотым» стандартом лечения первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах является хирургическое вмешательство, позволяющее нередко добиться полного излечения. Однако трудно найти в клинической онкологии другую такую опухоль, хирургическое лечение которой имело бы столько особенностей:

- 1) до настоящего времени нет единого мнения об адекватных границах иссечения первичной меланомы кожи;
- 2) спорным остается вопрос об использовании профилактической регионарной лимфаденэктомии у больных меланомой кожи;
- 3) хирургическое лечение МК должно соответствовать не только онкологическому радикализму, а также косметическому эффекту;

- 4) адекватность хирургического лечения во многом зависит от суммы прогностических факторов, определяющих риск метастазирования. Серьезное значение в выборе объема вмешательства придается сентинальной биопсии;
- 5) множественность локализации меланомы кожи диктует необходимость выполнения многовариантных операций: а) широкое иссечение опухоли с закрытием дефекта перемещенными лоскутами кожи; б) широкое иссечение опухоли со свободной кожной пластикой дефекта расщепленным или полнослойным кожным лоскутом; в) при локализации меланомы кожи в зоне клинически непораженного метастазами регионарного лимфатического коллектора производить одномоментное иссечение опухоли и регионарных лимфатических узлов одним блоком; г) при локализации опухоли на коже пальцев необходимо производить ампутацию последних; д) локализация меланомы на коже молочной железы, половых органов диктует необходимость удаления указанных органов.

Хирургическое лечение первичной меланомы кожи

Перед тем как приступить к хирургическому вмешательству, врач должен иметь морфологическое подтверждение диагноза.

Хирургическое лечение складывается из вмешательства на первичном очаге опухоли и на зонах регионарного метастазирования. Показания к хирургическому лечению, как самостоятельному методу служат стадии заболевания $pT_{1-4}N_0M_0$.

Основные рекомендации по хирургическому иссечению первичной меланомы касаются границ отступа от опухоли. Несмотря на то, что с момента первого иссечения меланомы прошло более 140 лет, до настоящего времени нет единого мнения об адекватных границах иссечения первичной меланомы кожи, т.е. о необходимом объеме удаляемых вместе с опухолью видимо здоровых тканей. Многие годы оптимальным для всех форм меланом (исключая лицо) считалось иссечение с захватом 3 см дистально и 5 см проксимально нормальной кожи от видимых границ первичной опухоли (или биопсийного рубца). Эти рекомендации основывались на данных исследования W. Handley, которые были позже подтверждены гистологическими находками атипических меланоцитов на расстоянии нескольких сантиметров от границ новообразования. В настоящее время доказано, что широкое иссечение (4-5 см от краев опухоли) не улучшает ни непосредственных, ни отдаленных результатов лечения. Общепринято, что для меланом *in situ* адекватным является отступ 0,5-1 см, при толщине опухоли до 1 мм отступ со-

ставляет 1 см, при толщине опухоли 1-2 мм – 2 см, и лишь при первичных опухолях с выраженной инвазией (толщиной более 2 мм) может быть рекомендован отступ, не менее 3 см от их видимого края. Причем, объем иссечения первичных меланомы кожи толщиной более 2 мм по Бреслоу, отступя от края опухоли 3 см, является адекватным только для дистального направления от регионарных лимфоузлов. Для проксимальной к регионарному лимфатическому коллектору границы иссечение целесообразно расширить до 4-5 см. Такая тактика оправдана у больных с меланомой кожи с повышенным риском местной диссеминации и метастазирования (толщина опухоли более 4 мм, наличие изъязвления, IV-V уровень инвазии по Кларку). Ширина иссечения зависит от локализации опухоли, обширные дефекты иногда требуют кожной пластики. Если широкое иссечение невозможно, например при меланоме лица, целесообразен метод Моса – интраоперационная микроскопия замороженных горизонтальных срезов для определения объема операции, чаще всего ведет к излечению и наименее травматичен.

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

Одним из спорных вопросов в хирургическом лечении меланомы кожи длительные периоды времени был вопрос о необходимости включения в удаляемый операционный препарат подлежащей мышечной фасции. По мнению G.Olsen, мышечная фасция является барьером между над- и подфасциальной лимфатической системой и ее оставление в ране снизит риск возникновения регионарных метастазов. Но этот факт в последствии не был подтвержден. Более того, при гистологическом исследовании удаленных препаратов меланомы кожи в ряде случаев на мышечной фасции были выявлены жизнеспособные клетки.

На сегодняшний день рекомендуется включать мышечную фасцию в блок удаляемых тканей вместе с опухолью, исключением могут быть меланомы кожи с толщиной опухоли до 2 мм.

При хирургическом вмешательстве с использованием кожной пластики при закрытии раневого дефекта преимущество отдается методу свободной кожной пластики, что согласно статистическим данным снижает риск возникновения местных рецидивов и повышает радикализм оперативного вмешательства.

Лечение рецидивов и метастазов меланомы кожи

Лечение больных с прогрессированием опухолевого процесса после иссечения меланомы кожи представляет собой сложную и трудную задачу. Наличие местных рецидивов, транзитных метастазов, регионарных рецидивов, отдаленных метастазов требует дифференциального подхода к тактике лечения с учетом их патогенеза. В случае, если клинически местный рецидив представляет собой метастазную первично – множественную опухоль, то объемом лечения является его широкое иссечение (отступя не менее 3 см) со свободной кожной пластикой, исключая локализацию рецидива на туловище, где возможна пластика местными тканями. При остальных формах местных рецидивов целесообразно дополнить иссечение рецидива профилактической лимфаденэктомией. Аналогичная тактика оправдана при транзитных метастазах.

Поскольку, по данным многоцентровых рандомизированных исследований 82% больных с местными рецидивами меланомы кожи погибали от дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса, целесообразно ставить вопрос о дополнении оперативного вмешательства адъювантной терапией. Так, в частности, при обширных местных рецидивах меланомы кожи конечностей, особенно в сочетании с транзитными метастазами, оправдана регионарная перфузия. Кровоток пораженной конечности изолируют, подключая к аппарату искусственного кровообращения. Благодаря этому удается вводить высокие дозы препаратов без развития выраженных побочных действий. Внутриаартериально вводят мелфалан, интерферон- α или их сочетание.

Выбор метода лечения меланомы кожи с метастазами в регионарных лимфатических узлах продолжает оставаться дискуссионным. Предлагаются чисто хирургические методы, комбинированные с применением пред- и послеоперационной лучевой терапии, комбинированные с использованием адъювантной химиотерапии, в том числе регионарной, а также сочетание операции с иммунологическим воздействием.

Регионарная лимфаденэктомия выполняется при любом $pT_{1-2}M_0$ в различные сроки. Если клинически имеется поражение регионарных лимфоузлов, то их удаляют одновременно с первичным очагом. Если регионарные метастазы появляются после удаления первичного опухолевого очага, выполняют отсроченную лимфаденэктомию.

Типичные хирургические вмешательства на регионарном лимфатическом аппарате это:

- а) фасциально – футлярное иссечение шейной клетчатки;
- б) футлярное удаление подчелюстных и подбородочных лимфатических узлов – верхняя шейная эксцизия по I варианту;

в) футлярное удаление подчелюстных, подбородочных и верхних глубоких шейных лимфатических узлов – верхняя шейная эксцизия по II варианту;
г) радикальное удаление шейных лимфатических узлов – операция Крайля;
д) аксиллярная лимфаденэктомия с удалением или оставлением малой грудной мышцы;

е) пахово – бедренная лимфаденэктомия (операция Дюкена);

ж) пахово – подвздошная лимфаденэктомия;

з) моноблочное иссечение первичной опухоли с регионарными лимфатическими узлами;

Приемы радикального иссечения лимфатических узлов должны быть направлены на удаление их в целом футляре, что обеспечивает большую абластичность вмешательств.

Отдаленные метастазы. В отдельных случаях помогает удаление метастазов, особенно если метастаз единственный и возможна радикальная операция.

- Метастазы в легкие. Операция обычно бесполезна, даже если метастаз окажется единственным.

- Метастазы в ЖКТ. Меланома часто метастазирует в желудочно - кишечный тракт, вызывая кровотечение, инвагинацию и кишечную непроходимость. При кровотечении из верхних отделов ЖКТ начинать надо с эндоскопии.

- Характерный признак метастаза меланомы в тонкую кишку - мишеневидный очаг при рентгеноконтрастном исследовании. В случае непроходимости или продолжающегося кровотечения из одиночного метастаза временное облегчение может принести его удаление.

- Одиночный метастаз в головной мозг. При метастазах в головной мозг, третьей по частоте локализации отдаленных метастазов меланомы, даже после радикальной операции облучают редко весь головной мозг для воздействия на микрометастазы.

- Метастазы в молочную железу при беспигментной меланоме кожи можно принять за первичную опухоль.

- Метастазы в сердце часто возникают при меланоме и иногда ведут к аритмиям и разрыву миокарда. Диагноз, при отсутствии миокардита, обычно ставится при аутопсии. Назначают антиаритмические средства.

Лучевая терапия

Лечебная или адъювантная лучевая терапия используется у ослабленных больных или при отказе от операции. Облучение достоверно снижает риск рецидива при десмопластической меланоме.

Системная терапия

Для оценки эффективности любой системной терапии необходимо длительное наблюдение.

Адьювантное (дополнительное) лечение

Профилактическая или адьювантная терапия – это вспомогательный вид лекарственной терапии, дополняющий хирургический метод, который проводится с целью эрадикации или длительного подавления микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли.

Дополнительное профилактическое лечение показано больным имеющим промежуточный и высокий риск последующего возникновения рецидивов и метастазов заболевания, после иссечения у них инвазивной меланомы кожи и метастазов в периферические лимфоузлы. По статистическим данным, больные с толщиной первичной опухоли, превышающей 4 мм, а так же в случае развития метастазов меланомы кожи в регионарные лимфоузлы, имеют высокий риск прогрессирования заболевания, и 50-80% таких больных погибают в течение 2 лет с момента установления диагноза.

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

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

С профилактической целью при меланоме кожи использовались как биологически активные вещества, обладающие иммуномодулирующими свойствами (левамизол, *Corynebacterium parvum*, вакцина БЦЖ, ИФ), так и

химиотерапевтические препараты, (в основном производные имидазолкарбоксамидов и нитрозомочевины).

Профилактическая химиотерапия и, в первую очередь, использование дакарбазина, наиболее широко применяемого при лечении меланомы кожи, как вид адъювантного лечения, получила широкое распространение в России, причем не только у больных, перенесших лимфаденэктомию по поводу метастазов меланомы кожи в регионарные лимфоузлы, но и после хирургического иссечения меланомы кожи.

В то же время многочисленные зарубежные и наши собственные данные свидетельствуют об отсутствии достоверного эффекта такого лечения на общую или безрецидивную выживаемость больных. Аналогичные результаты получены и для других химиопрепаратов, обладающих, кроме того, более выраженной токсичностью. Отмечен определенный профилактический потенциал аранозы, нового отечественного нитрозопроизводного, разработанного в ГУ РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН в 1975 году. После установления в эксперименте высокой противоопухолевой активности была создана лекарственная форма аранозы. Раствор препарата для перорального применения готовят растворением 0,5 г аранозы в 20 мл 5%-ного раствора глюкозы. Араноза в 2000 году после проведенных экспериментальных и клинических испытаний выпускается и продается в России. Молекулярно-биологические исследования показали, что после однократного введения аранозы в терапевтической дозе у мышей с меланомой В-16 наблюдается глубокое ингибирование синтеза ДНК (50-80%) во всех клетках. Через 48 часов в нормальных клетках синтез ДНК полностью восстанавливается, а в опухолевых – на 50% в течение 96 часов.

Араноза ингибирует активность РНК – I полимеразы на 20-30% и РНК – II на 80-90% через 5 часов после введения. Действие производных нитрозомочевины на клеточный цикл проявляется в блокаде клеток в фазах G₀ и S.

Установлено, что араноза обладает сдерживающей активностью в отношении роста скрытых микрометастазов меланомы кожи у больных с высоким риском прогрессирования. Вместе с тем необходимы крупномасштабные рандомизированные исследования, направленные на накопление опыта профилактического использования препарата. Доказано, что применение цитостатика не повышает выживаемость при меланоме кожи. В связи с вышеизложенным, признается необоснованным рутинное назначение в послеоперационном периоде адъювантной химиотерапии больным меланомой кожи II-III стадии.

Адьювантная иммунотерапия

Другим направлением современной системы лечения больных меланомой кожи с неблагоприятным прогнозом является иммунотерапия рекомбинантным ИФ-альфа, который благодаря своим уникальным биологическим свойствам в течении длительного времени находится в центре внимания исследователей. Основанием для этого служат данные о том, что применение рекомбинантного ИФ-альфа эффективно у 10-15% больных с метастатической меланомой кожи, вызывая в 1/3 случаев стойкие длительные ремиссии. К настоящему времени проведено большое количество проспективных кооперированных исследований, выполненных ведущими исследовательскими группами США и Европы с целью изучить эффективность различных дозовых режимов 2 основных препарата рекомбинантного ИФ: интерферон альфа-2 α и интерферон альфа - 2 β больных меланомой кожи II и III стадий. Как и в случае с профилактической химиотерапией, полученные результаты достаточно противоречивы. Было показано, что длительное применение малых доз интерферона-2 α (3-5 млн. МЕ) дает эффект на ранней локальной стадии заболевания (IIa и IIb), что проявляется в улучшении показателей безрецидивной выживаемости. Лечение хорошо переносится больными и может длиться 12-18 месяцев.

Назначение малых доз интерферона-2 α одобрено Европейским медицинским агенством по изучению эффективности лекарственных средств в качестве средства профилактического лечения больных меланомой кожи III стадии.

Для больных меланомой кожи с хирургически излеченными метастазами (III стадия) потенциал низких доз оказался недостаточным. Эффективным оказалось применение высокодозных схем ИФ (10-20 млн. МЕ/м²) в адьювантном режиме и позволило добиться увеличения безрецидивной и общей выживаемости.

Однако, около 75% больных при этом имели побочные эффекты 3-4 степени выраженности (гриппоподобные состояния, усталость, депрессию, потерю аппетита и веса, миелосупрессию, тромбоцитопению и др.). Высокодозная терапия интерфероном имеет сторонников, но общепринятого подхода нет. Решение принимают индивидуально с учетом ожидаемых побочных действий.

Лечение интерфероном α -2в в высоких дозах (20 млн МЕ/м², струйно 5 раз в неделю в течение 4 недель, далее 10 млн МЕ/м² подкожно 3 раза в неделю в течение 48 недель) имело лучший эффект. При выраженных побочных действиях (подавление кроветворения, поражение печени и ЦНС) делают перерыв до их исчезновения. При снижении агрессивности аминотрансфераз в 5-10 раз или уровня билирубина в 2-5 раз выше нормы предусматривает снизить дозу на 30-50%.

Применение интерферона α -2в в средних (10 млн МЕ 3 раза в неделю) и среднималых (5 млн МЕ 3 раза в неделю) дозах показало достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости. Однако малая продолжительность наблюдений не позволяет делать окончательных выводов.

Интерферон α -2в в низких дозах (3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 2 лет) достоверно увеличивает безрецидивный период, но не влияет на выживаемость при меланоме толщиной более 4мм или при метастазах в лимфоузлы. Исследования в этой области продолжаются и рекомбинантные ИФ остаются одними из наиболее широко изучаемых препаратов.

В 2000 году начато исследование Меланомной группой EORTC нового препарата пегинтерферона альфа-2в у больных меланомой кожи III стадии с хирургически излеченными метастазами в регионарные лимфоузлы. Пегинтерферон альфа-2в полусинтетическая форма рекомбинантного интерферона альфа-2в, дополнительно включающая молекулу полиэтиленгликоля. ПЭГ-модификация белков увеличивает время циркуляции их в сосудистом русле, снижает анти- и иммуногенность, уменьшает чувствительность к протеолизу. Важными преимуществами данного препарата является высокая биодоступность, отсроченная элиминация и низкая токсичность. Эти характеристики делают препарат перспективным для долгосрочного применения с целью профилактики метастазов меланомы кожи. Предполагается, что эти исследования позволяют расширить возможности профилактической иммунотерапии больных меланомой кожи с неблагоприятным прогнозом.

Лекарственное лечение диссеминированной меланомы кожи

Несмотря на достигнутые за последние годы успехи в области лекарственной терапии злокачественных опухолей, метастатическая меланома кожи по-прежнему считается инкурабельной болезнью.

Изучение в течение последних 30 лет клинического эффекта различных групп химиотерапевтических препаратов в лечении меланомы кожи показало высокую устойчивость опухоли к основным группам цитостатиков. Отмечен клинический эффект на рост метастазов меланомы в 10-20% в результате применения производных имидазолкарбоксамида, мочевины, платины, винкалоидов и таксанов, которые на сегодняшний день остаются препаратами выбора при лечении диссеминированных форм заболевания.

В виде монотерапии наибольшей эффективностью обладает дакарбазин, с ним сравнивают другие методы лечения. При метастазах в кожу и лимфоузлы частота ремиссий достигает 20% при проражении внутренних органов и костей менее 5%. Наиболее часто используются следующие режимы применения дакарбазина:

- 1) в/в введение в дозе 200-250мг/м²/сут. – 5 дней, каждые 3-4 недели;
- 2) однократная 1-часовая инфузия в дозе 850-1000мг/м² с интервалом 3-4 недели.

Побочные эффекты ограничены тошнотой, рвотой, умеренной миелосупрессией. Длительные курсы сопряжены с вено-окклюзивной болезнью печени (обычно возникает во время второго курса), могут помочь глюкокортикоиды.

Дакарбазин считается «золотым стандартом» в лечении диссеминированной меланомы кожи. На его основе в клиническую практику введены комбинации:

- 1) ДВДТ: дакарбазин 220мг/м²/ в 1-3 дни, интервал 3 недели,
цисплатин 25мг/м²/ в 1-3 дни, интервал 3 недели,
кармустин 150мг/м²/ в 1-й день, интервал 6 недель,
тамоксифен 20-40мг/сут.
- 2) CVD: цисплатин 20мг/м²/ в 1-4 дни, интервал 3 недели,
винбластин 1,5мг/м²/ в 1-4 дни, интервал 3 недели,
дакарбазин 800мг/м²/ в 1-й день, интервал 3 недели.
- 3) BOLD: блеомицин 15мг в 1-й и 4-й дни,
винкристин 1мг/м²/ в 1-й и 54-й дни,
ломустин 80мг/м² в 1-й день, интервал 6 недель,
дакарбазин 200мг/м²/ в 1-3 дни, интервал 6 недель.

Результаты рандомизированных исследований прямого сравнения этих многокомпонентных схем и монотерапии дакарбазином показали равноценную их эффективность.

Темозоломид – производное имидазотетразинов, препарат второго поколения; обладает 100% биодоступностью при пероральном применении, хорошей проникающей активностью в ткани.

Производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин, нимустин) при лечении диссеминированной меланомы кожи дают эффект в 13-18% случаев. Эффективность аранозы и лизомустина в режиме монотерапии составляет 20%, возможно их использование в сочетании с цисплатином, винкристином, дактиномицином.

Препаратом выбора при наличии метастазов в головной мозг является фотемустин, обладающий значительной проникаемостью через гематоэнцефалический барьер. Монотерапия фотемустином в 2 раза эффективнее, чем дакарбазином у больных с церебральными и нецеребральными метастазами меланомы кожи (15,5% и 7,2% объективных ответов соответственно).

Тамоксифен эффективно используется в высоких дозах в сочетании с цисплатином, усиливая цитотоксическое действие последнего (160мг/сутки в течении 7 дней ежемесячно).

ДСВТ (Дартмутская схеме) включает:

дакарбазин 220мг/м²/ в 1-3 сутки каждые 3 недели,

цисплатин 25мг/м²/ в 1-3 сутки каждые 3 недели,

кармустин 150мг/м²/ в каждые 3 недели,

тамоксифен 10мг внутрь 2 раза в сутки.

При назначении тамоксифена необходимо помнить о риске развития тромбэмболических осложнений у больных с явлениями коагулопатии и возможном повышении гематологической токсичности препарата.

Альдеслейкин в сочетании с LAK-клетками – новое, но очень токсичное и дорогостоящее лечение, вызывает ремиссию у 25% больных.

Интерферон - α и альдеслейкин в сочетании с дакарбазином, цисплатином и винбластином – экспериментальный метод лечения меланомы.

В последние годы при метастатической меланоме кожи широко изучается активность **таксанов**, которые в режиме монотерапии дают 16-17% объективного эффекта и используются в качестве 2-3 линии химиотерапии.

Роль полихимиотерапии при лечении диссеминированной меланомы кожи остается неясной, предпочтение отдается режимам CVD, ВСДТ, которые оказались наиболее эффективными (до 30-50%), но при этом оказались кратковременными и не отличались от эффектов при использовании монокимов.

Клиническая вариабельность заболевания при развитии меланомы, включая спонтанную регрессию и возникновение паранеопластических синдромов депигментации, ассоциированных с продолжительным течением метастатического процесса, позволяет думать о том, что иммунная реакция играет определенную роль в течение этого заболевания, поэтому меланома явилась предметом более интенсивных иммунологических исследований, чем другие солидные опухоли.

Были проведены клинические испытания применения интерферонов α , β , γ в режиме монотерапии и в комбинации с другими препаратами у больных с метастатической меланомой кожи и получены обнадеживающие результаты.

Установлено, что интерфероны оказывают прямое ингибирующее действие на рост и дифференцировку опухолей и являются индукторами апоптоза.

Проведены клинические исследования методов лечения диссеминированной меланомы, основанных на применении рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (ИЛ-2), Американским национальным институтом рака в течение семи лет (1985-1992г.г.). Были применены в эксперименте

различные схемы и способы введения, включая болюсное введение разовых доз ИЛ-2 и постоянные инфузии внутривенно и подкожно. Максимальная доза, которую можно вводить каждые 8 часов составила 720 000 МЕ/кг, максимальное число доз – 15.

Был проведен сравнительный анализ применения схем от малых до максимально допустимых доз ИЛ-2, при внутривенной инфузии по сравнению с внутривенным болюсным введением разовых доз, при введении высоких доз ИЛ-2 с ЛАК-клетками и без них. Наилучшими оказались результаты при введении высоких доз ИЛ-2 в виде внутривенных разовых доз и в комбинации с ЛАК-клетками, поскольку опухоли практически всех гистологических типов в том числе и меланомы, чувствительны к ЛАК-клеточному лизису. ИЛ-2 комбинировали с другими иммуномодуляторами, такими как опухолевые вакцины, ИФН-альфа, моноклональные антитела к Т-клеткам ОКТ3, МКА R24, фактор некроза опухоли. Однако число наблюдений в этих исследованиях был небольшим.

Остается до конца не изученным вопрос комбинирования полихимиотерапии с биопрепаратами, в первую очередь, такими как рекомбинантный интерферон-альфа и ИЛ-2. В основе идеи комбинации химио- и иммунотерапии лежит концепция о возможном синергизме действия цитотоксических и биологически активных агентов.

На сегодняшний день проведено сравнительно немного рандомизированных исследований применения биохимиотерапии при метастатической меланоме кожи, причем полученные данные весьма противоречивы. Поэтому пока преждевременно рассматривать биохимиотерапию в качестве стандартного лечения диссеминированной меланомы кожи.

На сегодняшний день проводятся широкомасштабные исследования возможностей генной терапии, антиангиогенной терапии, МКА, в частности разработки иммунотоксик-конъюгат МКА с токсином (дифтерийный токсин, рицин или сапонин) в лечении меланомы кожи. По-прежнему продолжается поиск противоопухолевых вакцин. В НИИ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН начаты работы по созданию вакцин путем трансфекции в опухолевую клетку генов цитокинов, уже ведутся клинические испытания вакцин, полученных трансфекцией опухолевых клеток геном Tag-7. Введенный в меланомные клетки, он продуцирует цитокин, стимулирующий иммунный ответ на опухолевые клетки. Такие трансфекцированные клетки в эксперименте приводят к регрессии опухоли. Начаты клинические испытания дендритных антимеланомных вакцин, однако пока получены лишь предварительные результаты.

Профилактика меланомы кожи

Первичная профилактика меланомы кожи включает в себя:

1. Ограничение повреждающего воздействия 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 (экзогенные эстрогены).

2. Диспансеризация лиц с врожденной предрасположенностью к меланоме, включая больных с семейной меланомой, их родственников, а также с диспластическим невусным синдромом. Для перечисленных категорий лиц и их родственников целесообразно наблюдение в медико - генетических консультациях.

3. Выявление и лечение лиц с различными формами иммунодефицита, иммунодепрессии, в том числе лекарственной, у больных с пересаженными органами.

4. Формирование групп или контингентов повышенного риска развития меланомы путем выделения их из общей массы населения на основании известных факторов риска. Это:

- люди с нарушением пигментации организма (светлый фенотип)
- люди, длительное время принимающие гормональные препараты
- люди с генетически детерминированным или приобретенным иммунодефицитом
- родственники больных меланомой
- люди с наличием меланоза Дюбрейля
- люди с диспластическим невусным синдромом и их родственники
- люди, имеющие пигментные невусы кожи размером 1,5см и более визуально черной или темно-коричневой окраски
- люди, имеющие на коже более 50 пигментных невусов любого размера
- Люди, имеющие однократно травмированные пигментные невусы или невусы, которые постоянно подвергаются механической травме.

Вторичная профилактика меланомы кожи

Вторичная профилактика меланомы кожи заключается в своевременном выявлении и хирургическом удалении у здоровых людей предбластоматозных образований кожи.

- при меланозе Дюбрейля необходимость профилактического иссечения не вызывает сомнений
- большие и гигантские невусы
- невусы, которые из-за своей локализации подвергаются травматизации
- диспластические невусы

Подход к профилактическому удалению ДН должен быть дифференцированным. При отягощенном семейном анамнезе или излеченной ранее меланоме кожи показано иссечение всех подозрительных на малигнизацию невусов. У остальных пациентов с ДН-синдромом допустимо наблюдение с периодическим использованием высокоразрешающей цветной фотографии.

Профилактическое иссечение больших и гигантских пигментных невусов целесообразно выполнять как можно раньше из-за высокого риска их малигнизации. По возможности, эти невусы должны быть удалены путем тотального одномоментного иссечения. Несоблюдение этого правила может увеличить риск их малигнизации.

При иссечении пигментного невуса необходимо отступить не менее 1,0 см от его видимых границ и удалить подлежащую жировую клетчатку на глубину не менее 0,3 см. Выбор обезболивания должен определяться величиной невуса. При линейном разрезе до 10 см допустима местная инфильтрационная анестезия окружающих тканей, но не самого невуса. Иссечение больших и гигантских невусов требует общего обезболивания. Все удаленные невусы должны подвергаться плановому гистологическому исследованию.

Скрининг меланомы кожи

Скрининг является одной из организационных форм раннего выявления злокачественных опухолей при профилактическом обследовании населения. В отличие от обычных массовых (сплошных) профилактических обследований, в скрининговые программы включают только те контингенты населения, в которых риск искомого заболевания, в данном случае меланомы кожи, выше, чем в общей популяции. Диагностические методы, используемые в скрининге, должны быть эффективными и дешевыми, быстрыми и нетрудными в исполнении, безопасными и приемлемыми для обследования. Физикальный метод (осмотр, пальпация), который является основным в скрининге меланомы кожи, полностью отвечает этим требованиям.

Накопленный к настоящему времени опыт проведения скрининга меланомы свидетельствует о высокой его эффективности в ранней диагностике опухолей и предопухолевых заболеваний кожи. Установлено, что проведение скрининга оправдано в регионах с высокой заболеваемостью населения меланомой. В скрининговых программах наряду с физикальным врачебным обследованием можно использовать и метод самообследования.

Основные трудности возникают при формировании популяции высокого риска. Рациональная программа скрининга должна включать в себя следующие этапы:

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

Следует надеяться, что широкое использование скрининга благотворно отразится на ранней диагностике меланом кожи и будет способствовать улучшению результатов лечения этого опасного заболевания.

МЕЛАНОМА СЛИЗИСТЫХ

В процессе внутриутробного развития плода, примерно на 4-6 неделе беременности, начинается миграция пигментных клеток меланоцитов из неврального зачатка к пунктам своего назначения: коже, формирующимся органам зрения, оболочкам мозга, слизистым эктодермы. Поэтому у человека после рождения меланоциты находятся, хотя и в значительно меньшем количестве, не только в коже, но и в слизистых респираторного, пищеварительного и уrogenитального трактов.

Данное обстоятельство и объясняет возможность возникновения внекожной формы заболевания – меланомы слизистых. Поэтому первичная меланома слизистых, хотя и редкая, но еще одна форма злокачественной опухоли, возникающей из меланоцитов.

Этиологическая роль приписывается врожденному или приобретенному меланозу слизистых, представляющему собой пигментную дисплазию, в виде совершенно плоского, неправильной формы и неравномерной пигментации пятна размером от 1,5 до 3 см и более по максимальному диаметру. Периодически в клинической практике возникают разногласия и споры о первичной или метастатической природе пигментного новообразования слизистой. Решающими аргументами в пользу первичного характера пигментной опухоли слизистой, по мнению специалистов, являются клинические и морфологические признаки пигментной дисплазии в слизистой вокруг опухоли. Микроскопически их описывают и называют прилежающим к опухоли подслизистым компонентом с признаками меланоцитарной дисплазии.

Меланоз слизистой отчасти напоминает кожный меланоз Дюбрейля, который является предшественником кожной меланомы типа злокачественного лентиго. Клиническим симптомом перерождения последнего является появление узлового компонента на совершенно плоском пигментном новообразовании. Этот же симптом характерен и для меланомы, возникающей на фоне меланоза некоторых слизистых, в частности, ротовой полости или гениталий.

Меланома слизистых головы и шеи

Меланома слизистых в области головы и шеи чаще встречается у мужчин. Пик заболеваемости приходится на шестое десятилетие жизни. Очень часто фоном, на котором возникает меланома слизистой, является длительно существующий меланоз. Наличие пигментации в ротовой полости у лиц негроидной и восточной рас считается физиологическим, однако среди лиц белого населения встречается редко. По этой причине дифференциальная диагностика доброкачественного процесса от злокачественной опухоли может быть затруднительна. Меланома слизистой ротовой полости чаще всего располагается в области верхней челюсти и нередко вовлекает в процесс альвеолярные отростки и твердое небо. Меланома, возникающая на слизистой носоглотки, нередко имеет полиповидную форму и склонность к кровоточивости. Меланома слизистых полости рта и носовых пазух считается агрессивной опухолью, метастазирующей в регионарные шейные лимфоузлы более чем у половины больных. Примечательно, что в отличие от меланомы кожи, при меланоме слизистых области головы и шеи прогноз болезни существенно не зависит от стадии. Локальный процесс, как и метастазы в регионарные лимфоузлы, имеет 5-летнюю выживаемость в пределах 20%. Это вероятно объясняется ранним гематогенным метастазированием, благодаря хорошему кровоснабжению слизистых. Еще одно отличие меланомы слизистых головы и шеи от кожной формы заболевания этой области заключается в высокой частоте возникновения местного рецидива. Он возникает в 3-4 раза чаще и, по-видимому, обусловлен отсутствием выполнения адекватного по объему иссечения прилегающей к опухоли измененной слизистой.

Стандартной рекомендацией по лечению меланомы слизистых в области головы и шеи является выполнение радикальной резекции первичного очага. До конца не решенным остается вопрос о необходимости выполнения одномоментной профилактической лимфодиссекции клинически интактных шейных лимфоузлов. Сравнительный анализ немногочисленных серий больных показывает идентичные результаты при выполнении одномоментной лимфодиссекции или применения вместо нее послеоперационной лучевой терапии на зоны регионарного метастазирования. В то же время результаты только лучевой терапии первичного очага меланомы слизистых головы и шеи по своей эффективности уступают их хирургическому лечению.

Меланома слизистой пищевода

Первичная меланома слизистой пищевода встречается крайне редко. В литературе имеются ссылки всего лишь на несколько десятков случаев дан-

ной патологии. Чаще в пищеводе могут возникать метастазы кожной формы меланомы. Микроскопической отличительной особенностью первичной меланомы слизистой пищевода является наличие прилегающего к опухоли диспластического пигментного компонента, который при метастатическом поражении слизистой отсутствует. Основными характерными симптомами в клинической картине являются дисфагия, боль и потеря веса. Признаки кровоточивости нехарактерны. Макроскопически опухоль чаще всего имеет полиповидную форму, локализуется чаще всего в нижней трети пищевода. Для меланомы слизистой пищевода характерна поздняя диагностика, из-за чего у больных к этому времени уже появляются параэзофагеальные лимфогенные или отдаленные висцеральные метастазы. Это сказывается на средней продолжительности жизни больных, которая исчисляется несколькими месяцами. Общепринятых стандартов хирургического лечения для этой категории больных не существует. Эффективность химиолучевой терапии из-за малого количества больных точно не установлена.

Меланома слизистой прямой кишки

Меланома слизистой прямой кишки обычно диагностируется несвоевременно, что и определяет в большинстве случаев неблагоприятный прогноз заболевания. Почти у 60% больных к моменту установления диагноза уже имеется метастатическое поражение мезентериальных или подвздошных лимфоузлов и примерно у 10% выявляются отдаленные метастазы. Общая 5-летняя выживаемость больных аноректальной меланомой составляет не более 20%. Общепринятых стандартов для этой локализации меланомы нет. Выбор тактики лечения этой формы заболевания представляет собой предмет дискуссии. Сообщается, в частности, что брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки в комбинации с послеоперационной лучевой терапией дает наилучшие показатели выживаемости больных, в то же время не улучшает на достоверном статистическом уровне результаты лечения в сравнении с более щадящими подходами. Так, широкое иссечение первичной опухоли слизистой в конечном итоге дает схожие отдаленные результаты с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки, хотя и увеличивает вероятность местного рецидива.

Меланома слизистой влагалища

Доброкачественный меланоз слизистой влагалища встречается у 2-3% женщин и является предшествующим фоном для возникновения меланомы. К моменту постановки первичного диагноза опухоль обычно возвышается над окружающей слизистой и нередко имеет полиповидную форму. Размеры по максимальному диаметру 2-3 см, иногда больше с локализацией чаще

всего в нижней половине влагалища. Появление изъязвления слизистой в зоне роста опухоли приводит к возникновению кровянистых выделений.

Прогноз для вагинальной формы меланомы неблагоприятный. Опухоль больше склонна к гематогенному метастазированию, благодаря хорошему кровоснабжению слизистых, при этом поражение регионарных лимфоузлов пахово-подвздошной области не является редкостью. 5-летняя выживаемость больных низкая – 20-25%.

Основным методом лечения меланомы слизистой влагалища является хирургическое вмешательство в объеме от широкого иссечения опухоли до вагинэктомии с одно-моментным иссечением подвздошных и тазовых лимфоузлов. Сравнительный анализ выживаемости больных после операции только широкого иссечения первичного очага приводит к результатам, аналогичным после выполнения обширных хирургических вмешательств. Редкость данной патологии не позволяет определить значимость лучевого и лекарственного методов лечения.

Сведения о прогнозе и терапии меланомы с первичной экстраутанной локализацией более ограничен, чем аналогичная информация, относящаяся к меланоме кожи. Эти опухоли различаются по своей этиологии, клинической картине, прогностическим факторам, динамике развития и реакции на лечение.

В целом, основными особенностями меланомы слизистых любой локализации являются ее выявление на стадии местно-распространенного процесса или даже метастатической болезни. Эти обстоятельства делают прогноз болезни неблагоприятным. Отсутствие сформированного в достаточном количестве и тщательно прослеженного контингента больных с меланомой слизистых выносит проблему лечения данной патологии в разряд пока еще нерешенных клинических задач, требующих дальнейшего изучения.

ГЛАВА III

САРКОМА КАПОШИ

Профессор Антипова С.В.

Введение

Саркома Капоши (СК) – злокачественная опухоль с мультицентрическим характером роста, исходящая из адвентиции кровеносных и лимфатических сосудов.

Саркома Капоши выделена в самостоятельную нозологическую форму в 1872 году венгерским дерматологом М. Kaposi под названием «идиопатическая множественная пигментная саркома кожи». Характерное наличие при этом заболевании кровоизлияний и кровотечений послужило основанием для замены в названии болезни термина «пигментная» на «геморрагическая». В 1887 году в связи с наблюдавшимся в ряде случаев спонтанным регрессом опухолевых очагов (не присущим истинной саркоме) М. Kaposi предложил отнести саркому Капоши к «Саркоидам», занимающим промежуточное положение между истинными опухолями и гранулемами.

Существует около 35 синонимов – наименований этой опухоли (пигментный и телеангиоэктатический саркоматоз, множественная ангиопластическая пигментная саркома и др.). В 1898 году G. Koebner на основании морфологического исследования заключил, что заболевание представляет собой опухоль соединительнотканного типа с мелкоочечной инфильтрацией и скоплением пигмента вокруг сосудов, и предложил термин для его обозначения «Саркома Капоши». В дальнейшем саркому Капоши относили к истинной первично-множественной саркоме, множественной первичной немеланотической саркоме, поражению ретикуло-эндотелиальной системы. В 1967г. R. Degos впервые высказал мнение о принадлежности саркомы Капоши к лимфопролиферативным заболеваниям.

К важным особенностям саркомы Капоши относятся, помимо кожных поражений, поражение костей и внутренних органов. Впервые декальцинация и деструкция костей стоп за счет инфильтрации опухолевыми клеточными компонентами при саркоме Капоши были обнаружены W. Scholtz в 1899г. при рентгенологическом обследовании пациентов; поражения сердца при саркоме Капоши впервые были описаны T.F. Hewer и R.P. Kemp в 1936 году. Последующее изучение этого заболевания сформировано представлением о саркоме Капоши как злокачественной опухоли мультицентрического происхождения, исходящей из адвентиции сосудов. Спустя десятиле-

тия в литературе стали появляться сообщения о случаях иммуносупрессивного типа саркомы Капоши, развивающейся на фоне длительного приема иммуносупрессивных препаратов. В 1981 году были описаны 50 случаев саркомы Капоши у мужчин – гомосексуалистов молодого возраста с поражением кожи, слизистых, лимфоузлов, внутренних органов и выраженными нарушениями клеточного иммунитета, известным в настоящее время как СПИД.

Чаще всего саркома Капоши встречается у больных СПИДом, однако частота этого заболевания в общей популяции неуклонно увеличивается. Это во многом обусловлено использованием иммуносупрессивной терапии при ряде хронических системных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит, пузырчатка и др.) и для предотвращения отторжения трансплантата органов и тканей.

Этиопатогенез саркомы Капоши

Заболеваемость саркомой Капоши (по данным МАИР, 2003г.) на пяти континентах представлена следующая: самые высокие показатели заболеваемости СК на Африканском континенте, в Зимбабве (мужчины – 50,8, женщины – 20,3), в США среди афро-американцев мужчин – 6,8; женщин – 0,3 и среди белых мужчин – 4,4; на Гавайях у мужчин со светлой кожей – 7,0. В Европе зарегистрирована заболеваемость СК у мужчин, проживающих в Швейцарии, в Женеве – 3,9 на 100 000 населения.

Частота саркомы Капоши в определенных географических регионах (странах Центральной Африки, Средиземноморского бассейна, Восточной Европы) давала повод исследователям думать о возможной роли в ее развитии инфекционного агента. Развитие заболевания связывали с туберкулезной бациллой, спирохетой, патогенными грибами и микрофиляриями. Выдвигалась гипотеза о том, что саркома Капоши является инфекционной сосудистой гранулемой, способной к злокачественной трансформации, воспалительно – аллергическая теория.

Вирусная теория развития саркомы Капоши впервые была выдвинута в 1967 году В. Мас Kinney, изучавшим этиологию этого заболевания на Африканском континенте. В дальнейшем еще ряд ученых поддержали эту теорию, предполагая участие в развитии саркомы Капоши вирусов группы Herpes: вируса Эпштейн-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV) в ассоциации с вирусом простого герпеса (HSV-1, HSV-2), а также вируса Т-клеточного лейкоза человека (HTLV). В 1996 году Р. Monini исследовал с помощью ПЦР кожные биоптаты очагов поражения СПИД-ассоциированной сарко-

мы Капоши, а также клеточные культуры опухоли. При этом в 100% биоптатах и 75% клеточных линий был обнаружен ВК-вирус человеческий папилловирус. Этот вирус был с высокой частотой (57-67%) обнаружен в тканях генитального тракта и эякуляте у больных саркомой Капоши, что позволило предложить его роль как агент заболевания, передающегося половым путем.

Последний этап в изучении саркомы Капоши связан с идентификацией в 1994 году ДНК-фрагментов ранее неизвестного герпес-вируса человека 8-типа в биоптатах очагов поражения саркомы Капоши при СПИДе, чем обусловлено его исходное название герпес-вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV).

В дальнейшем HHV-8 обнаруживали почти в 95% очагов поражения саркомы Капоши всех типов. Кроме того, была выявлена тесная связь между вирусом и первичной выпотной лимфомой (PEL), а также некоторыми случаями болезни Кастельмана. Анализ полученного полного аминокислотного сиквенса KSHV позволил отнести этот вирус к подсемейству гамма-герпес-вирусов рода *Rhadinovirus* 8-му типу, на основании чего он был обозначен как Human Herpesvirus type 8 (HHV-8). При этом было отмечено, что HHV-8 содержит последовательности, гомологичные двум известным онкогенным вирусам герпес-вирусам-саймири (HVS) и Эпштейн-Барр (EBV), а также последовательностям генов человека, осуществляющих контроль пролиферации клеток.

В настоящее время практически доказана роль HHV-8 вируса как этиологического фактора саркомы Капоши.

В настоящее время рассматриваются две гипотетические модели патогенеза саркомы Капоши. Согласно первой – в возникновении СПИД-ассоциированного типа заболевания прямое участие принимают ВИЧ-1 и цитокины. Согласно второй гипотезе, в патогенезе СК ведущая роль принадлежит латентной инфекции HHV-8 при активном участии интегинов и процесса апоптоза, что приводит к пролиферации опухолевых клеток и новообразования сосудов при участии VEGF, сосудистого фактора роста эндотелия, который является важным мультифункциональным цитокином, индуцирующим васкулогенез.

Интегины – молекулы, которые облегчают межклеточные взаимодействия. Тесная взаимосвязь между интегинами, включенными в плазматические мембраны, белки цитоскелета и окружающий матрикс, обеспечивают важнейшую информацию распознавания для регуляции экспрессии генов, клеточного роста и дифференцировки.

Образование новых сосудов в опухоли является результатом комплексных взаимодействий клеток различных типов: фибробластов, гладкомышеч-

ных клеток, перицитов, эндотелиальных клеток и клеток иммунной системы. Конечный исход процесса ангиогенеза зависит в значительной степени от количества и активности про- и анти-апоптотических белков, ассоциированных с апоптозом. Оказалось, что преобладающим белком «выживания», является Bcl-xl. В опухолевых клетках саркомы Капоши также описано наличие особого белка CD40. CD40-50kD гликопротеид, относящийся к семейству рецепторов факторов некроза опухоли. Предварительные исследования показали, что CD40 является важной сигнализующей молекулой с широким спектром эффектов, включающих ингибицию апоптоза, индукцию поверхностных клеточных антигенов, клеточную дифференцировку и адгезию.

Необходимы дополнительные исследования, чтобы уточнить, действительно ли молекулы CD40, экспрессирующие на эндотелиальных и опухолевых клетках саркомы Капоши активированы и продуцируют антиапоптотический сигнал. Экспрессия CD40 может служить индикатором состояния активации эндотелия и веретенообразных клеток саркомы Капоши. Индукция экспрессии CD40 эндотелиальными клетками наблюдается после стимуляции рядом цитокинов (и фактор некроза опухоли), наличие которых показано в очагах саркомы Капоши. Цитокины, продуцируемые тканью саркомы Капоши, могут приводить к сверхэкспрессии этой молекулы в присутствии HHV-8, защищая ее от апоптоза.

Предположительно механизм этого явления заключается в том, что вирусные белки непосредственно вовлекаются в промоцию выживаемости клетки, индуцированной HHV-8, взаимодействуя с сигнальными белками для факторов некроза опухоли семейства рецепторов, к которому относится CD40. Можно предположить, что именно вирусные генные продукты могут обуславливать повышение выживаемости клеток саркомы Капоши путем активации этих мембранных рецепторов.

Определенное значение в развитии саркомы Капоши при СПИДе отводится онкостатину М-цитокину, являющемуся аутокринным фактором роста для СПИД-ассоциированной саркомы Капоши. Механизм действия онкостатина М опосредован через тирозинкиназы, он увеличивает рост клеточных линий саркомы Капоши.

Неопластические процессы тесно ассоциированы с вирусами, присутствующими в организме, чаще всего с вирусом Herpes, являются как бы «оппортунистическими» опухолями. Ярким примером такой опухоли является саркома Капоши, поведение которой связано с тяжестью поражения иммунологического надзора над процессами поддержания тканевого и клеточного гомеостаза и варьирует от небольших опухолеподобных сосудистых пролифератов, ограниченных кожей, до генерализованных и висцеральных поражений.

Патологическая анатомия и течение саркомы Капоши, по-видимому, возникает в дерме; гистогенез ее неизвестен.

Согласно гистологической классификации саркомы кожи по Ф. Файчеву и В.Андрееву, 1965г., приведенной ниже, саркома Капоши относится к опухолям, исходящим из кровеносных и лимфатических сосудов.

Гистологическая классификация саркомы кожи

1. Опухоли из оформленной твердой соединительной ткани (фибросаркома, дерматофибросаркома Дарье).
2. Опухоли из жировой основы (липосаркома).
3. Опухоли из мышечной ткани (миосаркома).
4. Опухоли из кровеносных и лимфатических сосудов (ангиосаркома, ангиоэндотелиома, саркома Капоши, лимфангиосаркома).
5. Опухоли из недифференцированных клеток (недифференцированная саркома, миксосаркома).

Опухоль состоит из веретенообразных клеток и содержит щелевидные сосуды, в той или иной степени выражены фиброз и лимфоцитарная инфильтрация. Классическая форма растет медленно, долго не выходя за пределы кожи. Скорость диссеминации колеблется в широких пределах, обычно больные живут более 15 лет. При эндемической и эпидемической формах менее 5 лет.

Патоморфология саркомы Капоши при всех клинических вариантах однотипна, однако при самых ранних пятнистых элементах гистологические изменения могут быть мало заметны.

Основными элементами СК являются пятнистые, папулезные и узловатые поражения.

- **Пятна.** В ранней стадии их формирование появляется очаговая пролиферация капилляров вокруг более крупных сосудов дермы. Капилляры окружены лимфоцитарным инфильтратом. По мере прогрессирования пятнистых элементов эндотелиальные клетки укрупняются, с гиперхромными ядрами, вытянутой формы. Со временем нарастает межуточный склероз и гиалиноз, лимфоцитарная инфильтрация сменяется плазмочитарной.

- **Бляшки.** Наиболее частый кожный элемент саркомы Капоши, при котором, сосудистая пролиферация распространяется на весь сетчатый слой дермы. Лимфоцитарный инфильтрат в бляшечных элементах более плотный, преимущественно Т-клеточный, иногда с наличием групп плазматических клеток. Встречаются скопления сидерофагов и гиалиновых телец.

- **Узлы опухоли.** Могут развиваться из пятен и бляшек, так и *de novo*. Имеют четкие границы, состоят из хаотично переплетающихся пучков веретенообразных клеток. Митозы немногочисленны. Отмечается диффузная

инфильтрация лимфоцитами опухолевых разрастаний. Узлы могут распространяться на всю дерму, включая сосочковый слой и подкожную клетчатку.

- **Ангиоматозный вариант саркомы Капоши.**

Опухоль представлена тонкостенными сосудистыми полостями, разделенными соединительно-тканными прослойками, что имитирует кавернозную гемангиому. Сосудистые образования располагаются в ретикулярной дерме, но не могут формировать узелковые разрастания. В окружающих участках кожи будут признаки пятна или бляшки, характерные для СК.

- **Травмированные элементы.**

Травмирование элементов СК, чаще всего стоп, приводит к некрозу и изъязвлению опухоли с развитием грануляционной ткани, что при поверхностной биопсии затрудняет диагностику. Наблюдаются только характерные для саркомы Капоши сосудистые и веретеночлеточные структуры.

- **Сочетание СК и бактериального ангиоматоза.** При СПИДе за элементы саркомы Капоши может быть принят бактериальный ангиоматоз, с которым она может и сочетаться. Бактериальный ангиоматоз характеризуется дольчатой пролиферацией кровеносных сосудов с округлым просветом, окруженных воспалительным инфильтратом из нейтрофилов, в котором определяются колонии бактерий.

- **Разрешающиеся элементы.** Элементы СК могут регрессировать как спонтанно, так и под влиянием лечения, и могут утрачивать характерные признаки, остаются скопления сидерофагов и остаточные сосудистые щели, ограниченные гиалинизированными лентами коллагена.

- **Внекожные поражения** на слизистой оболочки полости рта, особенно десен. Гистологически не отличаются от кожных элементов. Висцеральные поражения при СК характеризуются вначале поражением лимфоузлов, ткань которых замещается опухолью. При поражении слизистых оболочек пищеварительного тракта, верхних дыхательных путей обычно наблюдается последовательность изменений, что и в коже.

Таким образом, при всех клинических вариантах СК патоморфологическая картина характеризуется хаотичным незавершенным ангиогенезом, пролиферацией веретенообразных клеток с маркерными признаками эндотелия, иммуноклеточной моноклеарной инфильтрацией.

Для типичных случаев СК не характерны полиморфизм и высокая митотическая активность веретенообразных клеток. Вместе с тем иногда при гистологическом исследовании можно отметить признаки более высокой «агрессивности» опухоли в виде значительной атипии и полиморфизма ядер

веретенообразных клеток, большого количества фигур митоза. Особенно часто такие изменения регистрируются при эндемической СК. При СК, ассоциированной со СПИДом, описаны изменения, которые трудно отличить от ангиосаркомы.

Клиническая картина саркомы Капоши

В свете последних открытий, в первую очередь касающихся вирусной этиологии этого заболевания и роли иммуносупрессии как кофактора его ангиогенеза, все клинические типы саркомы Капоши являются различными проявлениями единого патологического процесса.

Заболевание начинается с появления нескольких узлов малинового цвета, локализующихся обычно в области дистальных отделов конечностей. Далее появляются новые плотные множественные узлы, которые сливаются, образуя сплошные красно-багровые плоские опухоли. Больные жалуются на зуд, боль, отечность нижних конечностей, лимфо- и кровотечение из очагов поражения. Опухоль склонна к метастазированию. Течение болезни длительное, процесс носит генерализованный характер, с распространением на проксимальные отделы конечностей и образование опухолевых узлов во внутренних органах. Болезнь сопровождается нарастающей кахексией.

Клинически выделяют 4 типа СК: идиопатический, иммуносупрессивный, эндемический и СПИД – ассоциированный.

Идиопатический (классический) тип.

Развивается у людей старше 50 лет, мужчины болеют в 9-15 раз чаще женщин.

Первичные высыпания при идиопатическом типе СК как правило локализуются в области стоп и голеней и проявляются пятнами неправильной формы красно-фиолетового или красно-коричневого цвета, а также папулами, превращающимися в бляшки или узлы. На поверхности очагов появляются телеангиоэктазии, геморрагии, гиперкератотические наслоения, бородавчатые разрастания, участки пигментации или рубцовой атрофии. Элементы могут развиваться на месте травмы (феномен Кебнера). Высыпаниям может предшествовать лимфостаз, вследствие которого кожа уплотняется, становится отечной, приобретает синюшную окраску. Нередко развивается слоновость. Очаги поражения обычно симметричные и вначале асимптомные, в дальнейшем могут возникать парестезии, при изъязвлении появляется боль. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются: верхние конечности, туловище, лицо, лимфатические узлы (чаще реактивного характера) и слизистые оболочки полости рта, половых органов, глаз. В терминальной стадии заболевания поражаются вис-

церальные органы. Течение идиопатического типа СК может быть острым, подострым и хроническим.

Острая форма отличается бурным началом, общей интоксикацией, высокой температурой тела, появлением на коже множественных пятен, узелков или узлов в области конечностей, лица, туловища, слизистых оболочек, увеличением лимфатических узлов, поражением внутренних органов. Эта форма болезни чаще встречается или в молодом или очень пожилом возрасте. Продолжительность жизни при ней составляет от 2 мес. до 2 лет. Летальный исход наступает на фоне общей интоксикации и кахексии.

При подострой форме клинические проявления менее выражены; процесс прогрессирует медленнее и приводит к летальному исходу в среднем в течение 2-3 лет после начала болезни.

Наиболее частая хроническая форма СК характеризуется относительно доброкачественным течением. Ей присущи медленное прогрессирование, ограниченный характер поражения и длительное течение – в среднем 6-10 лет, а иногда и до 15-20 лет. Лишь на поздних сроках она сопровождается появлением узловых элементов, специфическим поражением лимфатических узлов и внутренних органов. Летальный исход обычно наступает от сопутствующих заболеваний или осложнений связанных с проводимой терапией.

Иммуносупрессивный (ятрогенный) тип.

Обусловлен воздействием иммуносупрессивных препаратов, используемых для предотвращения отторжения трансплантата внутренних органов в качестве терапии хронических заболеваний. Этот тип СК встречается в возрасте – 35-50 лет. Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. Диагностируется в среднем через 29-31 мес. после начала иммуносупрессивной терапии.

Для иммуносупрессивного типа СК характерны выраженные нарушения систем клеточного и гуморального иммунитета (снижение количества CD4-клеток, иммунорегуляторного индекса, CD71-лимфоцитов и моноцитов, повышение количества CD95 лимфоцитов и нейтрофилов), степень которых вероятно и определяет агрессивность патологического процесса. С другой стороны, сохраняется функциональная активность иммунной системы, что может объяснять феномен спонтанного регресса патологического процесса после прекращения иммуносупрессивной терапии.

Кожные поражения при иммуносупрессивном типе СК вначале бывают довольно ограниченными, но затем быстро принимают распространенный характер с поражением слизистых оболочек, лимфатических узлов и внутренних органов, что может быстро привести к летальному исходу.

Эндемический (африканский) тип.

Наряду со СПИД-ассоциированным типом является самым частым злокачественным новообразованием в Центральной Африке (Уганда, Замбия и др.). Встречается у взрослых и детей. Соотношение мужчин и женщин оценивается от 3:1 до 10:1.

Выделяют доброкачественную узловую разновидность заболевания, встречающихся преимущественно у взрослых и сходную идиопатической, а также молниеносную лимфаденопатическую – поражающую преимущественно детей, сопровождающуюся высокой частотой поражения лимфатических узлов, внутренних органов, костей и минимальными кожными проявлениями. Продолжительность жизни от начала заболевания – 2-3 года. Обе разновидности эндемического типа СК не имеют гистологических различий. Средняя продолжительность жизни при эндемической СК оценивается в 6,5-26 мес.

СПИД – ассоциированный (эндемический) тип.

СК (наряду с оппортунистическими инфекциями и другими формами злокачественных новообразований) развивается в условиях выраженного иммунного дефицита и количества CD4+ Т-хелперов менее 500 клеток/мм³. Поражает людей более молодого возраста, как правило, мужчин-гомосексуалистов.

Ранние элементы на коже характеризуются мелкими ярко – розовыми или голубоватыми пятнами, похожими на укусы насекомых, плотными коричневатыми папулами или бляшками с красным оттенком, которые трансформируются в узлы, нередко изъязвляющиеся и болезненные. Лимфостаз может возникать как в области конечностей, так и мошонки, полового члена, лица, век.

Характерными клиническими проявлениями СПИД – ассоциированной СК являются: первичное поражение лица, слизистых оболочек и верхних конечностей (излюбленной локализацией патологического процесса считаются кончик носа и твердое небо, нижние конечности поражаются довольно редко и не столь интенсивно. Характер элементов на туловище овальной или удлиненной (параллельно линиям Лангера). При отсутствии лечения СПИД – ассоциированный тип характеризуется быстрой диссеминацией высыпаний. У 95% больных поражается кожа, у 75% больных поражаются внутренние органы, чаще всего пищеварительного тракта (желудок, 12ПК и легкие). Реже поражаются печень, селезенка, надпочечники, поджелудочная железа, яички и очень редко – головной мозг.

Летальный исход чаще связан с другими проявлениями СПИДа, а не с ассоциированной с ним саркомой Карпоши.

Диагностика саркомы Капоши

Диагноз устанавливается на основании клинических, анамнестических и лабораторных данных и подтверждается гистологически.

А. Симптомы. Опухоль обычно появляется в виде лиловых пятен или узлов на стопах, напоминая варикозные узлы, бывают боль и зуд. Могут поражаться другие участки кожи, слизистые, внутренние органы. Вовлечение глубоких лимфатических сосудов и вен приводит к отеку.

Б. Биопсия опухоли или подозрительной варикозной язвы подтверждает диагноз. При эндемической форме показана биопсия регионарных лимфоузлов.

В. ПЦР или непрямая иммунофлюоресценция для выявления маркеров HHV-8.

Классификация стадий саркомы Капоши не применяется, и стандартной схемы дополнительных обследований нет.

Дифференциальный диагноз саркомы Капоши в первую очередь должен проводиться с гетерогенной группой сосудистых новообразований (ангиомы, гемангиомы, лимфангиома, гломусная опухоль, ангиобластома, ангиосаркома, бактериальный ангиоматоз, пиогенная гранулема и др.), которые клинически и гистологически могут имитировать пятнистые, папулезные и узловатые элементы СК.

Наличие положительной реакции на CD-31 (антиген эндотелия кровеносных сосудов) помогает отличить даже низкодифференцированные варианты СК от фибросаркомы, лейомиосаркомы, монофазной синовиальной саркомы и десмопластической меланомы.

Лечение

Выбор метода лечения зависит от типа заболевания и формы его течения.

Метод лучевой терапии может с успехом применяться при лечении больных с единичными опухолевыми элементами при всех типах и формах СК. Наиболее часто применяются гамма – терапия с использованием излучения радиоактивного ^{60}Co и терапия пучком электронов линейных ускорителей высокой энергии. СОД обычно составляет 30-40Гр. При сравнении эффективности и переносимости различных методов лучевой терапии, некоторое предпочтение отдается терапии пучком ускоренных электронов высокой энергии.

При ограниченных поражениях СК также могут применяться хирургические методы лечения, криотерапия жидким азотом, фотодинамическая терапия, внутриочаговые инъекции цитостатических препаратов.

При хронической форме идиопатического типа СК с наличием распространенных высыпаний лечение должно быть комплексным с применением цитостатиков и препаратов рекомбинантного ИФ-альфа. Наиболее эффективен метод с использованием в/м введения эпидермотропного цитостатика проспидия хлорида (по 100 мг/сут, на курс – 3,0г) и ректальных суппозиторий интерферона альфа-2 (по 3млн. МЕ/сут, на курс – 60 млн.МЕ).

При подострой форме идиопатического типа СК эффективна терапия препаратами рекомбинантного ИФ-альфа (интерферон альфа-2б) в/м по 3млн. МЕ/сут., на курс – до 300 млн. МЕ) на фоне фотофереза (3 курса, каждый курс – 4 процедуры).

Терапевтическая тактика при иммуносупрессивном типе СК: на фоне снижения иммуносупрессивного воздействия при отсутствии противопоказаний используют иммуностропные препараты, в частности рекомбинантный ИФ (интерферон альфа-2а – лимфотропно в голень, по 3 млн. МЕ, через день, на курс – 15 млн. МЕ), в сочетании с его индукторами (метилглюкамина акридонатацетат – по 2мл, через день, на курс – 10мл), а при наличии противопоказаний к препаратам ИФ назначают цитостатические препараты (проспидия хлорид – в/м, по 100мг/сут., на курс – 3,0-4,0г).

При СПИД-ассоциированной СК применяют специфические антиретровирусные препараты (зидовудин, ставудин и др.), которые на ранних сроках заболевания (до 8-12 нед.) могут привести к регрессу проявления СК. В последующем присоединяют комбинацию цитостатических препаратов: винбластин – в/в, по 100мкг/кг, с последующим еженедельным увеличением на 50мкг/кг №3; блеомицин – в/в, по 30мг, 3 раза в неделю, 9 курсов; эпирубицин – в/в, по 0,56мг/кг, 4 инъекции или системное введение рекомбинантного ИФ-альфа; или комбинация интерферона альфа-2б (в/м, по 3 млн. МЕ, на курс – 30млн.МЕ) и проспидия хлорида (в/м по 3мг, 2 раза в неделю; 6 инъекций), винкристина (в/в, по 2мг №3) и нуклеоспермата натрия (п/к по 2мл 1,5% раствора через день №10). При СПИД – ассоциированном СК используют липосомальный инкапсулированный доксорубицин (в/в по 20мг/м² в течение 30мин., 1 раз в 3 недели) или паклитаксел (в/в по 135мг/м² в течение 24ч., 1 раз в 3 недели).

Местное лечение алитретиноном. 9-цисретиноевая кислота дает 30-50% ремиссий при кожной форме саркомы Капоши. В отдельные опухолевые очаги вводят винкристин 0,1мг, винбластин 0,1мг или интерферон-α по 1млн. МЕ. Используют криотерапию, лазерную деструкцию и иссечение. Лучевую терапию следует применять осторожно, так как у ВИЧ-инфицированных стандартные дозы и режимы облучения могут сопровождаться тяжелыми побочными эффектами.

Профилактика

Необходимой предпосылкой для успешной профилактики опухоли является выявление его этиологических факторов и стратегия профилактики должна быть направлена против них.

Первичная профилактика саркомы Капоши заключается в активном выявлении больных и формировании групп повышенного риска по развития СК. Особое внимание должно уделяться пациентам, длительно получающим иммуносупрессивную терапию. В этих группах актуальным представляется проведение скрининговых исследований для выявления лиц инфицированных HHV-8. В связи с предполагаемым половым путем передачи HHV-8 и обнаружением этого вируса в эякуляте вероятность развития СК должна снижаться при практике безопасного секса (с использованием мер барьерной контрацепции).

Еще одна мера профилактики саркомы Капоши – применение противовирусных препаратов в группах риска. Наиболее четко очерчены группы риска в популяциях больных, нуждающихся в трансплантации органов и ВИЧ-инфицированных. Фактором риска при этом рассматривается серопозитивность к HHV-8. В таких случаях необходимо назначение противовирусных препаратов. В этой связи следует обратить внимание на чувствительность HHV-8 к ганцикловиру, фоскарнету и цидофовиру.

Вторичная профилактика включает диспансерное наблюдение за больными в целях предотвращения рецидивов, осложнений после лечения, реабилитации больных.

Заключение

Интерес к изучению саркомы Капоши растет несмотря на то, что описана она была 130 лет назад, и связан с ростом частоты развития этого заболевания, в том числе на фоне иммуносупрессивной терапии хронических системных заболеваний, трансплантации органов и тканей. Саркома Капоши является одним из патологических состояний, на основании которых ставится диагноз СПИД. Однако, недостаточная эффективность диагностики и лечения различных типов СК оставляет это заболевание на сегодняшний момент серьезной междисциплинарной проблемой.