

Меланома кожи

КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ С КУРСОМ ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ
ФПК и ППС, проф. Бахмутский Н.Г.
Краснодар 2014

Особенности клинического течения и биологические свойства меланомы

- Меланома – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов, меланобластов или клеток Лангерганса, расположенных преимущественно в коже. Развивается из эпидермальных меланоцитов, как нормальной кожи, так и пигментных невусов.
- Кожная форма самая частая, внекожные формы – на слизистых прямой кишки и гениталий, полости рта и носовых пазух, а также оболочек спинного и головного мозга – 1-3%, 7% - глазная форма заболевания (сетчатка и конъюктива)

- Меланома – одна из наиболее злокачественных опухолей, бурно метастазирующих лимфогенным и гематогенным путём. Термин “melanoma” в 1838 г. предложил Карсвелл (греч. melanos — темный, черный) для обозначения пигментных доброкачественных и злокачественных опухолей кожи. Синонимы: меланобластома (Mbl), невокарцинома, меланомалигнома, меланосаркома. Все они устарели.
- Впервые как самостоятельную опухоль меланому выделил в 1864г. Рудольф Вирхов

Особенности клинического течения и биологические свойства меланомы

- Меланома считается иммуногенной опухолью. В клиническом развитии часто демонстрирует феномен частичной спонтанной регрессии и в 1-2% - полной. Микроскопически очаг регрессии представлен инфильтратом из Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, макрофагов, антиген-презентирующих дендритных клеток. Инфильтрат замещает собой злокачественные пигментные клетки, что клинически выглядит очагом просветления на поверхности пигментной опухоли. При полной регрессии возникает полностью депигментированный очаг, со временем приобретающий цвет окружающей кожи. Этот феномен свидетельствует о специфическом иммунном ответе на формирующуюся опухоль.

Особенности клинического течения и биологические свойства меланомы

- Меланома кожи не является гормонозависимой опухолью, но косвенные признаки влияния гормонального фона на механизмы возникновения болезни существуют. Беременность отягощает течение процесса, ускоряет метастазирование. У кастрированных по какому-либо поводу мужчин и женщин меланомы не наблюдаются.
- Так – крайне редко возникает у детей до наступления полового созревания, почти вдвое чаще встречается у женщин и протекает благоприятнее. У женщин чаще локализуется на коже нижних конечностей.
- У мужчин протекает чаще неблагоприятно и связано с локализацией на туловище

Заболеваемость

- Встречается в 10 раз реже, чем рак кожи
- Составляет 1—10% всех злокачественных опухолей кожи и 0,3—0,9% всех злокачественных новообразований человека
По данным Международного противоракового союза, заболеваемость меланомой составляет 0,1—6,9 на 100000 населения в различных странах мира.
- Является причиной смерти от опухолей кожи в 80% случаев. Смертность увеличивается ежегодно на 3,7-8,2%
- Резкий подъём заболеваемости в 30-39 лет

Заболеваемость

- Высокие показатели заболеваемости среди белого населения в странах с жарким климатом (Австралия, Гавайские острова, Новая Зеландия – 20-40 на 100 тыс.).
- В Европе - 14 на 100 тыс.
- Россия - ежегодно заболевает около 6000, а умирает 2200 человек, прирост заболеваемости за 10 лет – 35%. В 2007г. - 5,4 на 100 тыс. Смертность – 2,2
- В Краснодарском крае за последние 10 лет заболеваемость выросла на 45,3%. Уровень и прирост выше среднероссийских. В 2014г. – 5,38 на 100 тыс. (479 больных). Смертность – 2,7, за последние 10 лет увеличилась на 35,0%, в 2008г. от меланомы в крае умер 131 человек.

Этиология меланомы

- Меланома кожи развивается из эпидермальных меланоцитов как нормальной кожи (de novo) так и из пигментных невусов.
- Наследственность играет роль. Риск развития меланомы у членов семьи, в которой болел один или два человека возрастает. Это связано, скорее всего, с генетическим полиморфизмом или:
 - с повреждением генома (мутации, хромосомные aberrации, изменение целостности хромосом или количества генов)
 - терминальными мутациями в генах-супрессорах или мутаторных генах.
- Эпигенетические (нарушения в ферментной системе ДНК)
- Изменения в генах p53, p15, p16

Факторы риска

- Увеличение суммарного времени воздействия УФ части спектра естественного солнечного света на кожу человека, генетически к этому неподготовленной. Это приводит не только к повреждению кератино- и меланоцитов, но и вызывает специфическую иммуносупрессию в целом, связанную с нарушением естественных клеток-киллеров.
- Фототип кожи I-II (склонность к солнечным ожогам, рыжие волосы, голубые глаза, светлая кожа).
- Присутствие лентиго и веснушек.

Факторы риска

- Общее число доброкачественных меланоцитарных невусов на коже индивида.
- Наличие трёх и более атипичных меланоцитарных невусов.
- Три и более эпизода тяжёлых солнечных ожогов кожи в течение жизни.
- Семейное накопление случаев меланомы у близких родственников.

Фототипы кожи человека (по Фицпатрику)

- Относительный риск развития меланомы связан с фототипом кожи. При этом наиболее подвержены к развитию опухоли лица с I и II фототипом и наименее с V и VI, что однако не исключает у них полностью вероятность болезни.
- Фототип кожи . Реакция на облучение .
- I. Солнечный ожог всегда возникает после кратковременного (30 мин.) пребывания на солнце; загар никогда не приобретается.
- II. Солнечные ожоги возникают легко; загар возможен, хотя и с трудом.
- III. Возможны незначительные ожоги; развивается хороший ровный загар.
- IV. Никогда не бывает солнечных ожогов; легко возникает загар.
- V. Смуглая от природы кожа.
- VI. Чёрная кожа выходцев с Африканского континента.

Предмеланомные заболевания

Облигатные

- Ограниченный предопухоловый меланоз Дюбрея. Чаще наблюдается у женщин, локализуется на лице, груди, кистях рук в виде пятен тёмно-коричневого, синевато-коричневого цвета, размером от чечевицы до детской ладони. Кожный рисунок сохранён, иногда отмечаются кератотические, папилломатозные изменения. Рост медленный. Гистологически данное поражение близко к пограничному невусу. Малигнизируется в 70-75% случаев с образованием меланомы. Другие считают, что 33% меланом возникают на его фоне.

Предмеланомные заболевания

Факультативные

- Пограничный (эпидермодермальный) невус. Представляет плоское пятно, не возвышающийся над поверхностью кожи, чаще встречается на коже мошонки, ладоней и подошв. Морфологически характеризуется накоплением меланоцитов в базальном слое эпидермиса. Меланома развивается из него наиболее часто.
- Внутридермальный невус. Наиболее часто встречающийся, называется также обыкновенным невусом. Невус возвышается над поверхностью кожи. Иногда выявляется гиперкератоз и папилломатоз. Морфологически преобладают тяжи невусных клеток, расположенные глубоко в дерме. Клетки округлые со светлой или слегка эозинофильной протоплазмой, в которой содержится меланин. Озлокачивается редко.

Предмеланомные заболевания

- **Факультативные**
- **Смешанный невус.** Возвышается над поверхностью кожи. Морфологически имеет признаки внутридермального и пограничного невуса. Невусные клетки располагаются не только в дерме, но и в базальном слое эпидермиса. Возможно его злокачественное превращение.
- **Голубой невус.** Клинически известно несколько форм голубого невуса (монгольское пятно, синий невус). Расположение невуса глубоко в дерме объясняет окраску (голубоватую, голубовато-коричневую, голубовато-серую), между невусом и поверхностным эпидермисом остаётся слой нормальной кожи. Морфологически удлинённые, продолговатые, богатые меланином клетки образуют тяжи и пучки. Развитие меланом из него наблюдается крайне редко

Предмеланомные заболевания

- Факультативные
- Юношеская меланома. Особый тип смешанного или пограничного невуса по гистологической структуре весьма напоминающего меланому. Юношеская меланома проявляется чаще в виде плоского или шаровидного, резко ограниченного, в большинстве случаев одиночного узла. Пигмента содержит меньше, чем обычный пигментный невус. Цвет ее бледно-красный, желтовато-красный и, реже, коричневый или черный. Наблюдается у детей до полового созревания, протекает не столь злокачественно, как у взрослых, и характеризуется отсутствием метастазов. С течением времени подвергается фиброзной инволюции (6% могут озлокачествляться).
- Гигантский пигментный невус.

Предмеланомные заболевания

- В практике выделяют клинико-анатомические формы невусов:
- Плоский невус — немного выступает над кожей, поверхность гладкая, цвет черный или коричневый, иногда с волосяным покровом.
- Бугорчатый невус — четкие границы, но имеется бугристость; окраска чаще бурая и нередко имеется волосяной покров.
- Папилломатозный невус — форма различная, сосочковидные выступы множественные, окраска различная, консистенция мягкая, волос обычно нет.
- Узловатый невус — узел гладкий, плотный, цвет бурый, коричневый или синий. Иногда есть ножка, напоминает гриб, волос не имеет.
- Бородавчатый невус — новообразование с бороздами различной глубины, часто черного цвета, имеет волосы.

Симптомы активации невуса

- Быстрый рост и увеличение его плотности;
- Изменения пигментации - чаще усиление, или уменьшение;
- Выпадение волос, исчезновение кожного рисунка;
- Появление красноты в виде ассиметричного венчика вокруг, папилломатозные разрастания;
- Поверхностное изъязвление с патологическим отделяемым, образование корки и лёгкая кровоточивость, появление, боли, зуда и жжения;
- Более поздно — появление дочерних пигментных включений в окружности невуса или лучистых разрастаний.

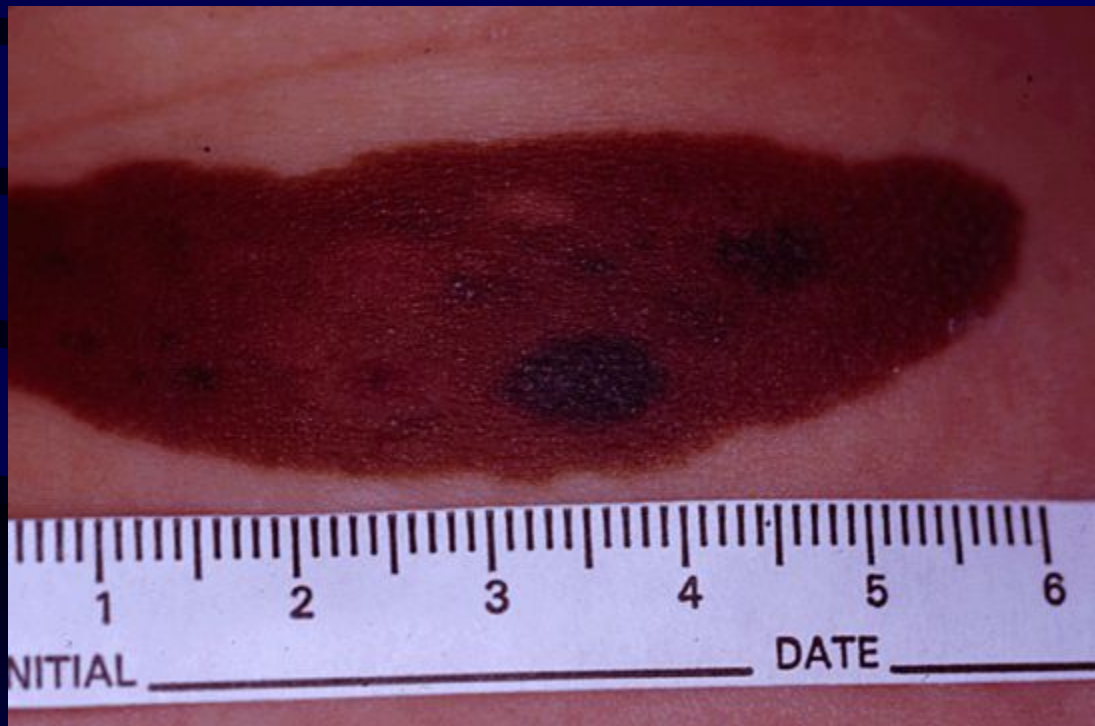
Меланоз Дюбрейля



Меланоз Дюбрейля



Гигантский врождённый пигментный невус



Сложный невус (эпидермо-дермальный)



Голубой неvus



Прогноз и микростадирование

- Научный прогресс в понимании биологических свойств меланомы кожи был достигнут в конце 60-х годов и связан с именами американских учёных патологов – Кларка и Бреслоу. Впервые была предложена методика микростадирования, которая хорошо коррелировала с прогнозом болезни и основывалась на анатомическом строении кожи..
- Определение глубины инвазии по W.H.Clark (1967)
 - 1 - эпидермальный уровень, меланома *in situ*.
 - 2 – разрушает базальную мембрану и инвазирует верхние отделы сосочкового слоя.
 - 3 – заполняет весь сосочковый слой, но не проникает в ретикулярный.
 - 4 – инвазия ретикулярного слоя дермы.
 - 5 - инвазия подкожножировой клетчатки.

Прогноз и микростадирование

Измерение толщины опухоли в гистопрепарате по A.Breslow (1970)

- до 0,75 мм
- от 0,75 до 1,5 мм
- от 1,5 до 4 мм
- более 4 мм
- Проведенные клинические исследования по изучению прогноза меланомы кожи позволили выявить высокую значимость определения уровней инвазии и толщины опухоли, причём толщина опухоли оказалась наиболее информативным показателем оценки прогноза, превосходя все другие клинические и морфологические признаки.

Клинико-гистологическая классификация

- Поверхностно-распространяющаяся меланома
- Узловая меланома
- Меланома типа злокачественного лентиго
- Акрально-лентигинозная меланома.

Поверхностно-распространяющаяся меланома

- Частота составляет 39-75% всех меланом. Проходит две фазы развития. Первоначально рост - радиальный. Микроскопически эпидермис утолщен в 2-4 раза за счет скопления атипичных эпителиоподобных меланоцитов. В дерме выражена инфильтрация лимфоидными, плазматическими клетками и макрофагами. По классификации TNM-pTis. Клинически - медленно растущее (до 10 лет) пигментное пятно круглой или овальной формы с четкими контурами, плоское или слегка приподнятое над поверхностью кожи, несколько уплотненное.
- В последующем, в фазе вертикального роста, опухолевые клетки проникают через базальную мембрану в ретикулярный слой дермы и подкожную жировую клетчатку. Клинически начинают выступать серо-розовые или более темные узелки, быстро растущие. Могут появляться также более светлые участки в виде белых или голубоватых полей, соответствующих самопроизвольной регрессии меланомы.

Поверхностно-распространяющаяся меланома



Узловая меланома

- Узловая форма меланомы характеризуется только фазой вертикального роста с погружением через все слои дермы в подкожную жировую клетчатку (III, IV, V уровень инвазии). Микроскопически определяются разнообразные атипичные клетки. Клеточная реакция в дерме отсутствует. Клинически меланома имеет вид плоского либо слегка приподнятого узла, или экзофита, — полипа на ножке, который часто изъязвляется. Цвет опухоли черный или синевато-красный. Частота узловой формы составляет 10-30% всех меланом кожи. Обладает значительно худшим прогнозом.

Узловая меланома



Меланома типа злокачественного лентиго

- Развивается на фоне предракового ограниченного меланоза Дюбрея. Частота – 10-13% всех меланом кожи. В фазе радиального роста в базальном слое эпидермиса отмечается пролиферация меланоцитов и инвазия анаплазированных меланоцитов в сосочковый слой дермы - II ур. инв. (pT1). Клинически лентиго-меланома имеет вид пятна, иногда трудно отличимого от поверхностно-распространяющейся меланомы. Различие – нет четких границ, лишена плотности, поверхность ее не приподнята, а плоская из-за отсутствия опухолевой инвазии эпидермиса до его поверхностных слоев, цвет коричневый, а не розовато-фиолетовый. Относительно доброкачественная опухоль, обладающая медленным 2-х фазным развитием. Фаза радиального роста до 20 и более лет. В фазе вертикального роста на ее поверхности образуются быстрорастущие узлы и вскоре возникает обширное метастазирование.

Узловая и лентиго-меланома



Акрально-лентигинозная меланома

- Локализуется на коже ладоней и подошв, чаще в области ногтевого ложа. По своим морфологическим особенностям похожа с поверхностно-распространяющейся меланомой и также имеет двухфазное развитие. Отмечено, что этот тип опухоли характеризуется более агрессивным течением и раньше метастазирует.

Поверхностно-распространяющаяся и акрально-лентигинозная формы меланомы



Классификация

Новая редакция объединённой TNM/UICC/AJCC системы
стадирования меланомы кожи (6-е издание, 2002 г.)

T – первичная опухоль

- pTis Меланома in situ
- pT1a <1,0мм (Clark I) без изъязвления
- pT1b <1,0мм, - или с изъязвлением
- pT2a 1,01-2,0 мм (Clark II-III) без изъязвления
- pT2b 1,01-2,0 мм с изъязвлением
- pT3a 2,01-4,0 мм (Clark IV) без изъязвления
- pT3b 2,01-4,0 мм с изъязвлением
- pT4a > 4,0 мм (Clark V) без изъязвления
- pT4b > 4,0 мм с изъязвлением

Классификация

N Регионарные лимфатические узлы.

- Nx недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфоузлов
- N0 - нет признаков поражения метастазами регионарных лимфоузлов
- N1 - 1 л/узел с метастазом
- N1a - микрометастаз
- N1b - макрометастаз
- N2 - 2-3 л/узла с метастазами
- N2a - микрометастаз
- N2b - макрометастаз
- N2c – транзитные метастазы, сателлиты – без регионарных метастазов
- N3 - 4 и более л/узлов с метастазами или транзитные метастазы/сателлиты с регионарным метастазированием

Классификация

М Отдаленные метастазы

- Mx - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
- M0 - нет признаков отдаленных метастазов
- M1 - имеются отдаленные метастазы
- M1a - метастазы в коже, подкожно-жировой клетчатке или в лимфоузлах за пределами регионарной зоны
- M1b - метастазы в лёгких
- M1c – метастазы в других органах или любая локализация с повышением ЛДГ

Классификация

Группировка по стадиям.

- Стадия I A pT1a N0 M0
- Стадия I B pT1b N0 M0
- pT2a N0 M0
- Стадия II A pT2b N0 M0
- pT3a N0 M0
- Стадия II B pT3b N0 M0
- pT4a N0 M0
- Стадия II C pT4b N0 M0
-

Классификация

Группировка по стадиям

- Стадия III A pT1a-4a N1a-2a M0
- Стадия III B pT1a-4a N1b,2b,2c M0
- pT1b-4b N1,2a,2c M0
- Стадия III C pT1b-4b N1b,2b M0
- любая pT N3 M0
- Стадия IV любая pT любая N M1

Выделение прогностических групп

1. Больные, имеющие очень высокий риск (более 80%) умереть от прогрессирования заболевания в течение 5 лет – при наличии отдалённых метастазов (IV стадия)
2. Больные, имеющие высокий риск (50-80%) развития рецидивов в течение 5 лет с момента операции – при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы (III стадия), а также при толщине опухоли, превышающей 4мм (IIb-IIc).
3. Больные, имеющие промежуточный риск (15-50%) развития рецидивов – при толщине опухоли от 2,0 до 4,0мм (IIa-IIb)
4. Больные, имеющие низкий риск рецидивирования (до 15%) – при толщине менее 2,0мм (I-IIa).

Клиника

- Быстрый рост, постоянные изменения
- Неправильная форма, широкое основание, края фестончатые, волнистые, зубчатые
- Исчезновение “кожного рисунка”
- Поверхность плоская, полушаровидная, бугристая, блестящая, папиллярные выросты, “цветная капуста”, может покрыта корочками
- Окраска коричнево-чёрная, с примесью серого и фиолетового тонов, - “пёстрый” вид
- Гиперемия по периферии, консистенция – эластичная, но чаще плотная
- Изъязвление, патологическое отделяемое
- Быстрое метастазирование

Клиника

Дерматологи университета Айовы предложили правило ABCD:

- A (asymmetry) – асимметрия, т.е. одна сторона не похожа на другую,
- B (border irregularity) – неровный край,
- C (color) – чаще чёрный цвет, чаще неравномерное окрашивание,
- D (diameter) – диаметр более 6 мм,
- можно также добавить признак - E (elevation) – приподнятость над окружающей тканью

Диагностика

- На этапе общей лечебной сети 37% !
- У 45,6% больных к началу лечения имеются не определяемые клинически MTS опухоли
- У 5,4% больных после широкого иссечения возникают местные рецидивы

Диагностика

- Изучение жалоб и анамнеза
- Визуальные данные
- Физикальные методы
- Биохимический анализ крови (ЛДГ, ЩФ)
- Дерматоскопия, или эпилюминисценция (10-40-кратное увеличение - «точки», «штрихи», «молочная вуаль»)
- Термография (невус - 1°C , меланома - $2,5^{\circ}\text{C}$, чувствительность - 83,5%)
- Радиофосфорная диагностика (эффективность 70%)
- Рентгенологическая диагностика (15-кратное увеличение, неровный контур в коже и ровный в п/кожной клетчатке, перестройка клетчатки в виде фиброзных тяжей, её дезорганизация, специфичность - 95%)
- Проба Якша

Дерматоскопия

- Дерматоскопия — самая ранняя диагностика меланомы. Проводится как с помощью простой лупы, так и с помощью дерматоскопа (эпилюминисцентного микроскопа) делающего прозрачным роговой слой эпидермиса. При этом можно с высокой вероятностью определить, является ли невус опасным или нет на основании системы ABCDE, предложенную Freedman в 1985 году.
- На сегодняшний день разработанные компьютерные системы микродермоскопии повышают уровень ранней диагностики меланомы с 60 % до 90 %, но часто только в экспериментальных условиях.

Диагностика

- Цитологическая диагностика
- Биопсия (эксцизионная, инцизионная)
- УЗИ ОБП
- Рентгенография ОГК
- При II – III стадиях РКТ, радиоизотопное исследование костей скелета, головного мозга и печени

Методы лечения

- Хирургический
- Лучевой
- Регионарная и системная химиотерапия
- Криодеструкция
- Лазерная деструкция
- Фотодинамическая терапия
- Гормонотерапия
- Регионарная и общая гипертермия

Современные подходы к лечению меланомы

- I стадия – хирургический метод
- II стадия – хирургический, адъювантное лечение
- III стадия – хирургический, адъювантное лечение
- IV стадия – системное лечение, циторедуктивная хирургия

Хирургическое лечение

- В настоящее время чётко показано, что широкое иссечение (4-5см) от опухоли не улучшает ни непосредственных, ни отдалённых результатов лечения
- Для меланомы *in situ* адекватный отступ 0,5-1см.
- При толщине опухоли до 1мм отступ составляет 1см
- При толщине 1-4мм – 2см
- Толщина более 4мм с выраженной инвазией – более 2см

Профилактическая лимфаденэктомия - показания и результаты

- R.Heller и соавт. - использование гистохимии на 22% увеличивает количество обнаруженных микрометастазов в л/узлах.
- Проведенные проспективные клинические исследования не показали какого-либо позитивного эффекта профилактической лимфаденэктомии на общую выживаемость больных, в связи с чем рутинное выполнение такой операции не рекомендуется

Методика определения метастазов в л/узлах

- D.Morton (1992) - определение «сторожевого» л/узла (УЗИ, сцинтиграфия, красители - patent blue-V, usosulfan blue 1%)
- Иммуногистохимическое его исследование и решение вопроса о необходимости лимфаденэктомии

Иммунотерапия меланомы

- **Активная** - аллогенные, аутологичные вакцины, на основе дендритных клеток и т. д.
- **Пассивная** - рекомбинантный интерферон-альфа (Интрон А 5млн 3 раза в неделю п/к и интерлейкин-2), интерферон

Химиотерапия меланомы

- При лечении диссеменированной меланомы - 5-летняя выживаемость составляет 5%.
- Комбинированные схемы ХТ не принесли достоверного преимущества.
- Основным применяемым химиопрепаратом остаётся дакарбазин
- Мюстофоран и араноза

Химиотерапия меланомы

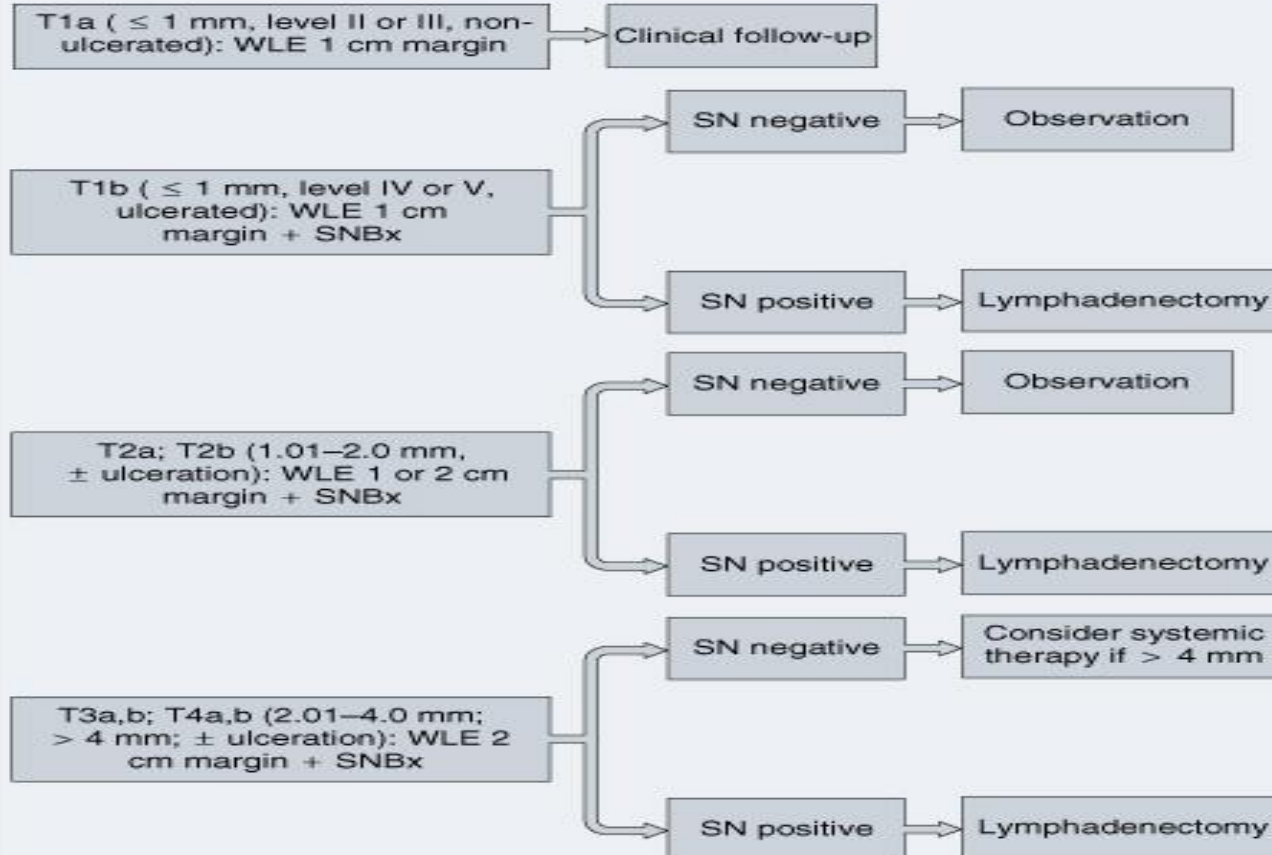
Полихимиотерапия в сочетании с ронколейкином – регресс опухоли в течение 20 мес, медиана выживаемости 79 мес (В.М. Моисеенко с соавторами 2004г.)

Схема №1: Ронколейкин 5 в/в введений по 1,5 мг ч/з день с дакарбазином, блеомицином, винкристином, цисплатином и реафероном)

Схема №2: Ронколейкин 5 в/в введений по 1,5 мг ч/з день с цисплатином и реафероном

Всего 6 циклов с интервалом 3-4 недели

SURGICAL MANAGEMENT OF CLINICAL STAGE I AND II MELANOMA



Note:

SNBx = lymphatic mapping and sentinel node biopsy

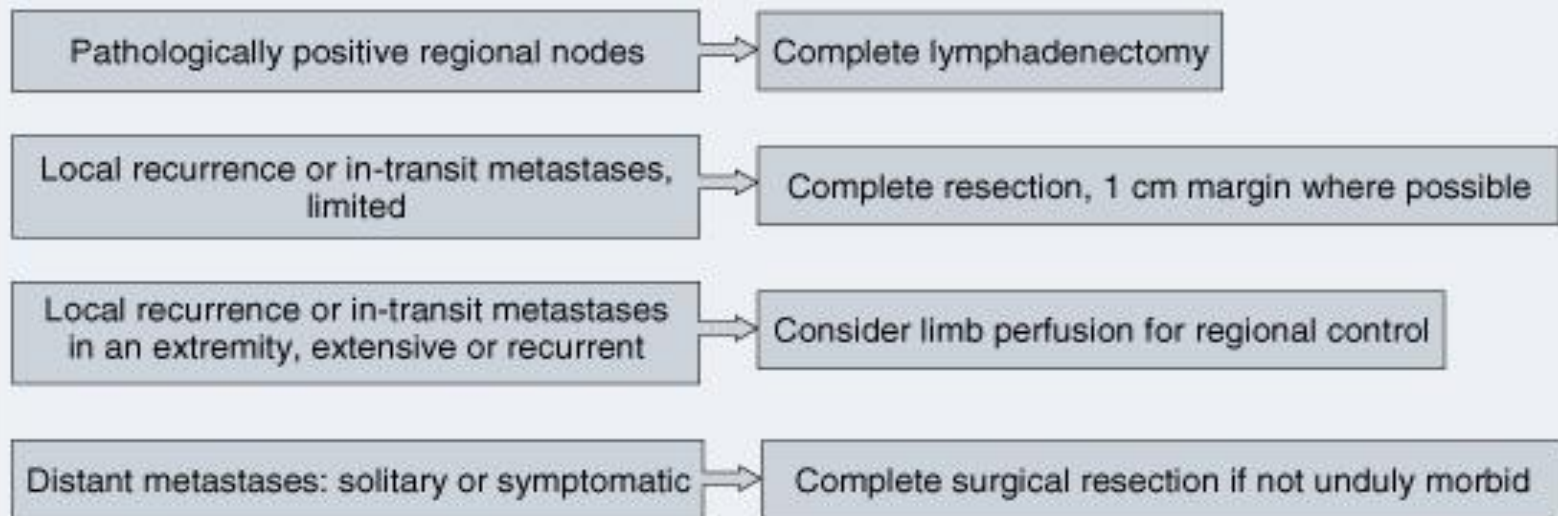
WLE = wide local excision

Sentinel nodes should be evaluated with multiple levels and immunohistochemical staining.

All patients with positive nodes or melanoma > 4 mm should be strongly considered for interferon or a clinical trial of systemic adjuvant therapy.

Some patients with negative nodes and melanoma > 1.5 mm may qualify for clinical trials and should be considered for them if interested.

SURGICAL MANAGEMENT OF STAGE III AND IV MELANOMA



Note:

All stage III and IV patients should be strongly considered for systemic therapy.

Radiation therapy may be considered after lymphadenectomy for patients with ≥ 4 positive nodes or extranodal extension.