

С43. Злокачественная меланома кожи

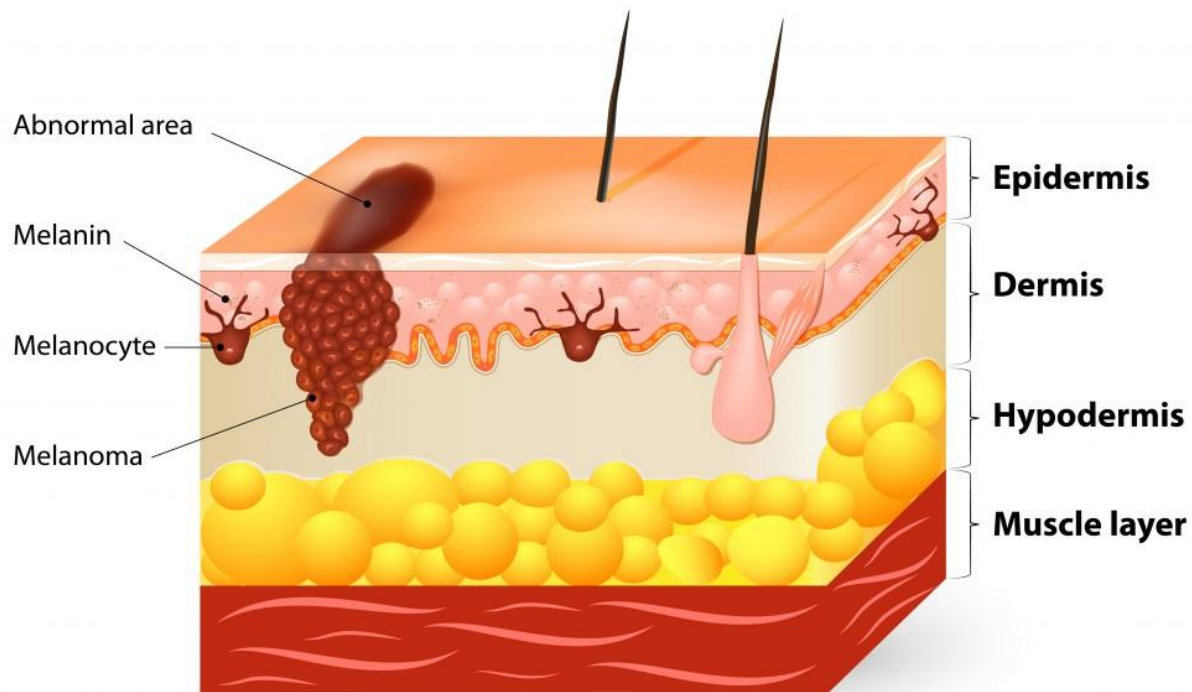
Выполнила Красноперова М.Н.
1651а гр.

Определение

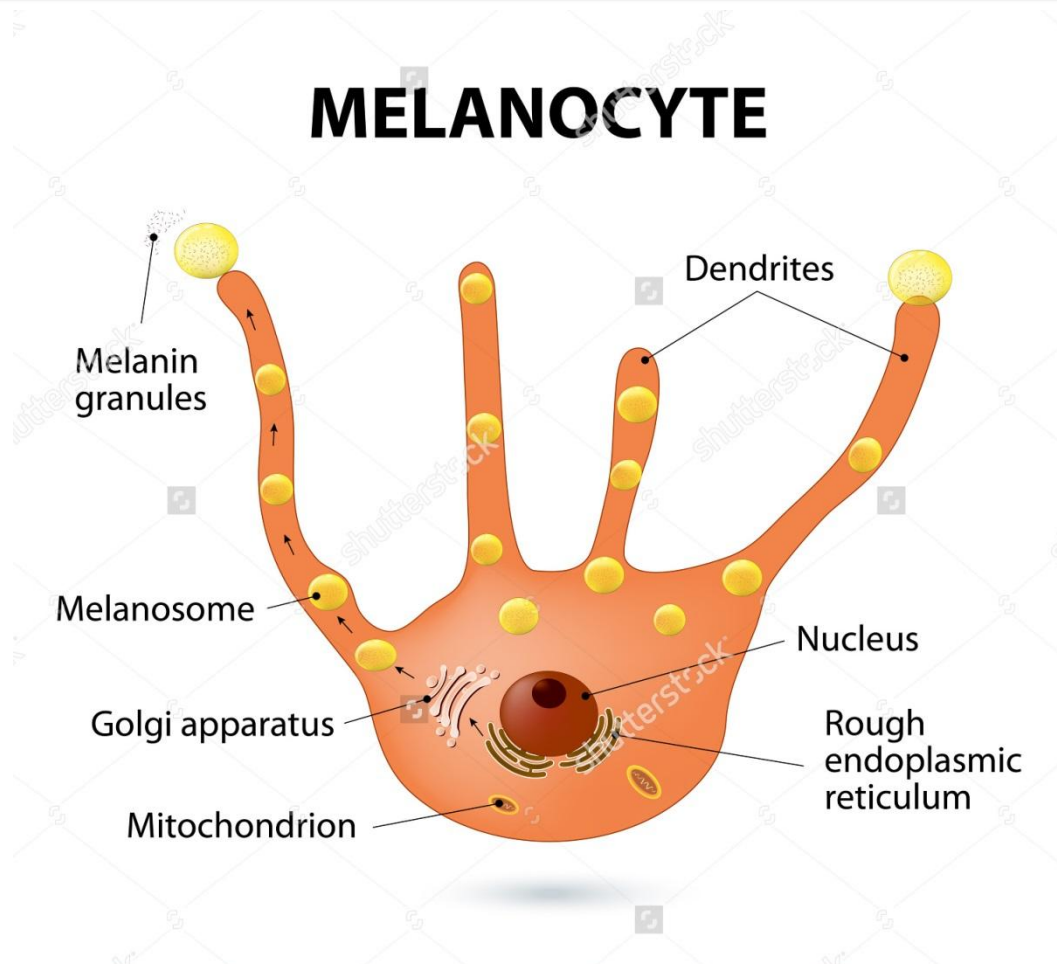
- **Меланома** - злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, которая развивается из **трансформированных меланоцитов**, расположенных преимущественно в коже.
- меланома - наиболее злокачественная опухоль человека (летальность достигает 80%).
- Помимо кожной формы меланомы, составляющей более 90 % , существуют также внекожные формы опухоли, к которым относят **меланому слизистых** (желудочно-кишечный тракт, гениталии, полость носа и носовые пазухи), **оболочек головного и спинного мозга, глазную меланому**.
- В связи с выраженным преобладанием в структуре меланомы **кожной формы** последняя является наиболее изученной с точки зрения прогноза и возможностей лечения.

Строение кожи

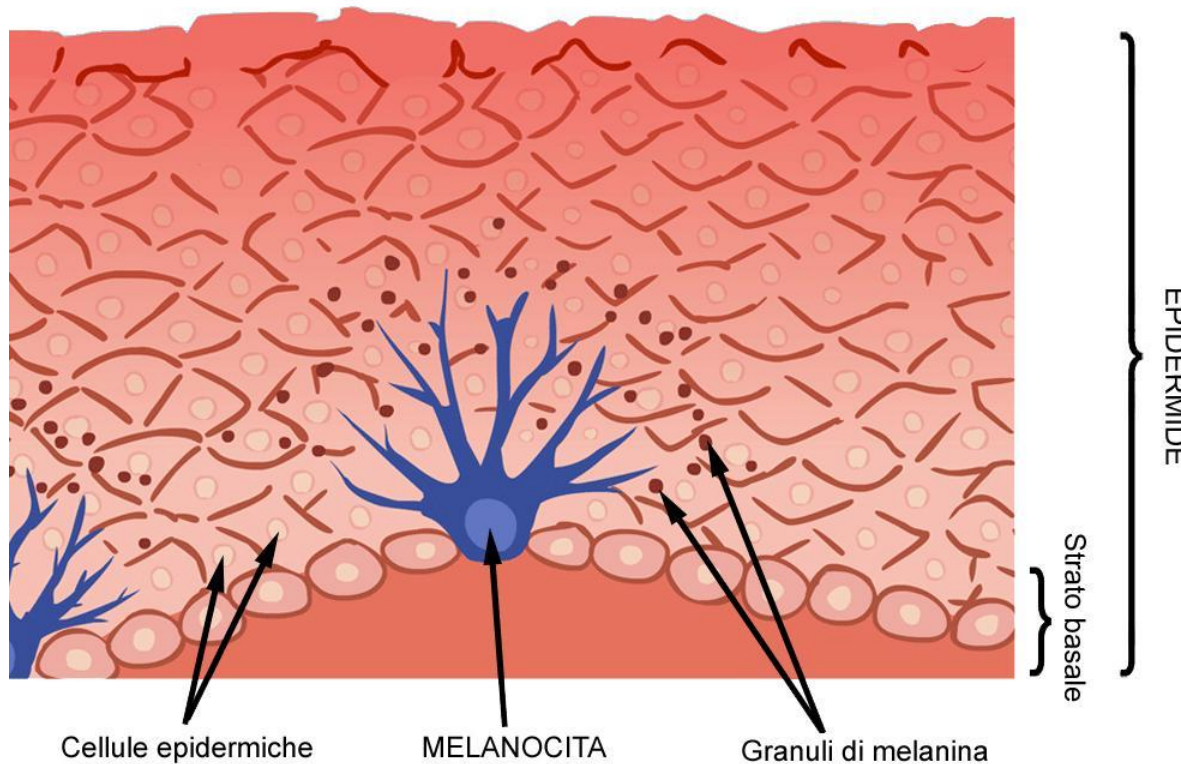
MELANOMA



Строение меланоцита



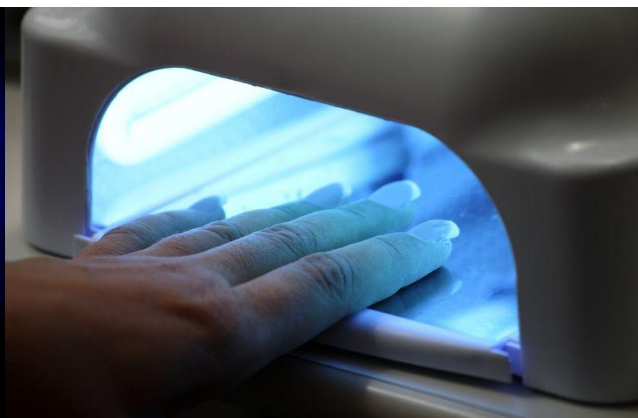
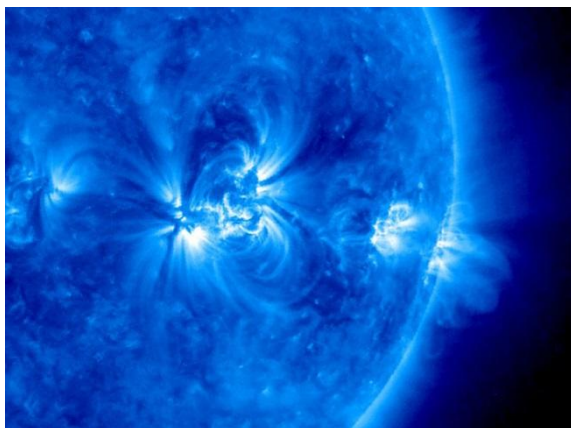
Где залегают меланоциты?



Меланоциты расположены в базальном слое, их количество значительно варьирует в различных участках кожи. Меланоциты происходят из нервного гребня и синтезируют пигменты (меланины), заключённые в специальные пузырьки - меланосомы.

Этиология и патогенез

- Основным внешне-средовым этиологическим фактором рака кожи, включая и МК, считается УФИ, которое:
 - 1) обладает прямым повреждающим действием на ДНК;
 - 2) вызывает образование активированных молекул кислорода, что также может приводить к повреждению ДНК и других клеточных структур;
 - 3) вызывает местную иммуносупрессию, т.о. блокирует естественную противоопухолевую защиту.

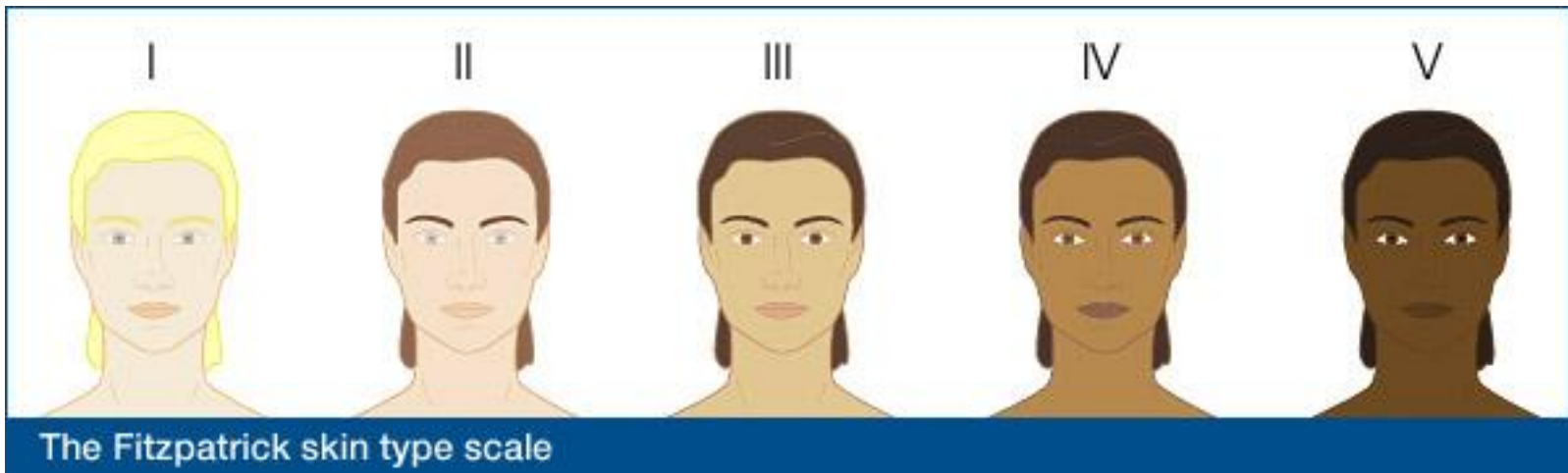


- Развитие туризма, изменения стиля жизни, тенденции моды привели к тому, что значительно увеличилось суммарное время и площадь воздействия УФИ на кожу человека, эволюционно к этому не адаптированную.



Среди факторов риска МК настоящее время выделяют:

- семейное накопление случаев меланомы у близких родственников;
- иммуносупрессию;
- фототип кожи I-II по Фитцпатрику (светлая кожа, склонность к солнечным ожогам);
- светлые/рыжие волосы, голубые глаза;
- большое количество приобретенных меланоцитарных невусов на коже;
- наличие атипичных и крупных врожденных меланоцитарных невусов;
- три и более эпизодов тяжелых солнечных ожогов кожи, полученные в детском и подростковом возрасте
- использование искусственных источников УФИ (соляриев), особенно в возрасте до 30 лет.



Клинические признаки и симптомы

- Ранняя диагностика МК является важнейшим условием эффективного лечения, однако зачастую пациенты обращаются уже на поздних стадиях заболевания, когда процесс распространяется в регионарные лимфатические узлы и имеются отдаленные метастазы.

Правило ABCDE



- Меланома может развиваться как на фоне предсуществующего невуса, так и на неизменной коже (30-70%). Выделяют следующие признаки злокачественной трансформации пигментных образований кожи (метод ABCDE):
- A (asymmetry) – асимметричная форма образования
- B (borders) – неправильные, нечеткие очертания (границы)
- C (color) – разнородная окраска
- D (diameter) – диаметр образования, превышающий 6 мм
- E (evolution) – эволюция/развитие (изменения, происходящие в пигментном образовании) – **наиболее специфичный!**

The ABCDEs of Detecting Melanoma

NORMAL

A

Asymmetry



Symmetrical

B

Border



Borders Are
Even

C

Color



One Color

D

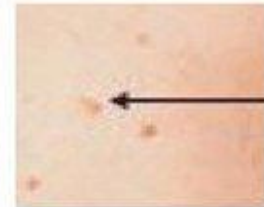
Diameter



Smaller Than
1/4 Inch

E

Evolving



Ordinary Mole

MELANOMA



Asymmetrical



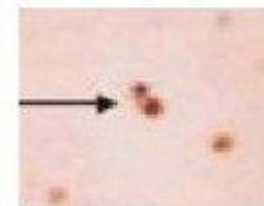
Borders Are
Uneven













Multiple
Colors



Larger Than 1/4
Inch



Changing in
Size, Shape and
Color

	Benign		Malignant	
Symmetrical		A Asymmetry		Assymetrical (the two sides do no match)
Borders are even		B Border		Borders are uneven
One color		C Color		Two or more colors
Smaller than 6 mm (1/4 inch)		D Diameter		Larger than 6 mm (1/4 inch)
Ordinary mole		E Evolution		Changing in size, shape, color, or another trait

КЛАРК И БРЕСЛОУ

- Научный прогресс в понимании биологических свойств меланомы кожи человека был достигнут в конце 60–х годов XX века и связан с именами двух американских ученых–патологов Кларка и Бреслоу.
- В 1967 году доктор W.H. Clark внедрил в рутинную практику микроскопической диагностики меланомы кожи определение уровня инвазии опухоли в нижележащие слои дермы.

Что такое уровни Кларка?

- Это система, используемая для описания глубины распространения опухоли.
Такая попытка оценить прогноз первичной опухоли была обречена на неудачу, так как, для меланомы кожи не характерны большие линейные размеры по максимальному диаметру (более 2 см.) и также то, что горизонтальное макроскопическое распространение опухоли в незначительной степени взаимосвязано с микроскопическим нарастанием инвазии.
- Микростадии по Clark 1967 г.
- • Уровень I: все опухолевые клетки находятся в эпидермисе, до базальной мембраны
- • Уровень II: клетки опухоли инфильтрируют сосочковый слой дермы
- • Уровень III: опухоль достигает границы между сосочковым и сетчатым слоями дермы
- • Уровень IV: опухолевые клетки обнаруживаются в сетчатом слое дермы
- • Уровень V: опухоль прорастает в жировую клетчатку

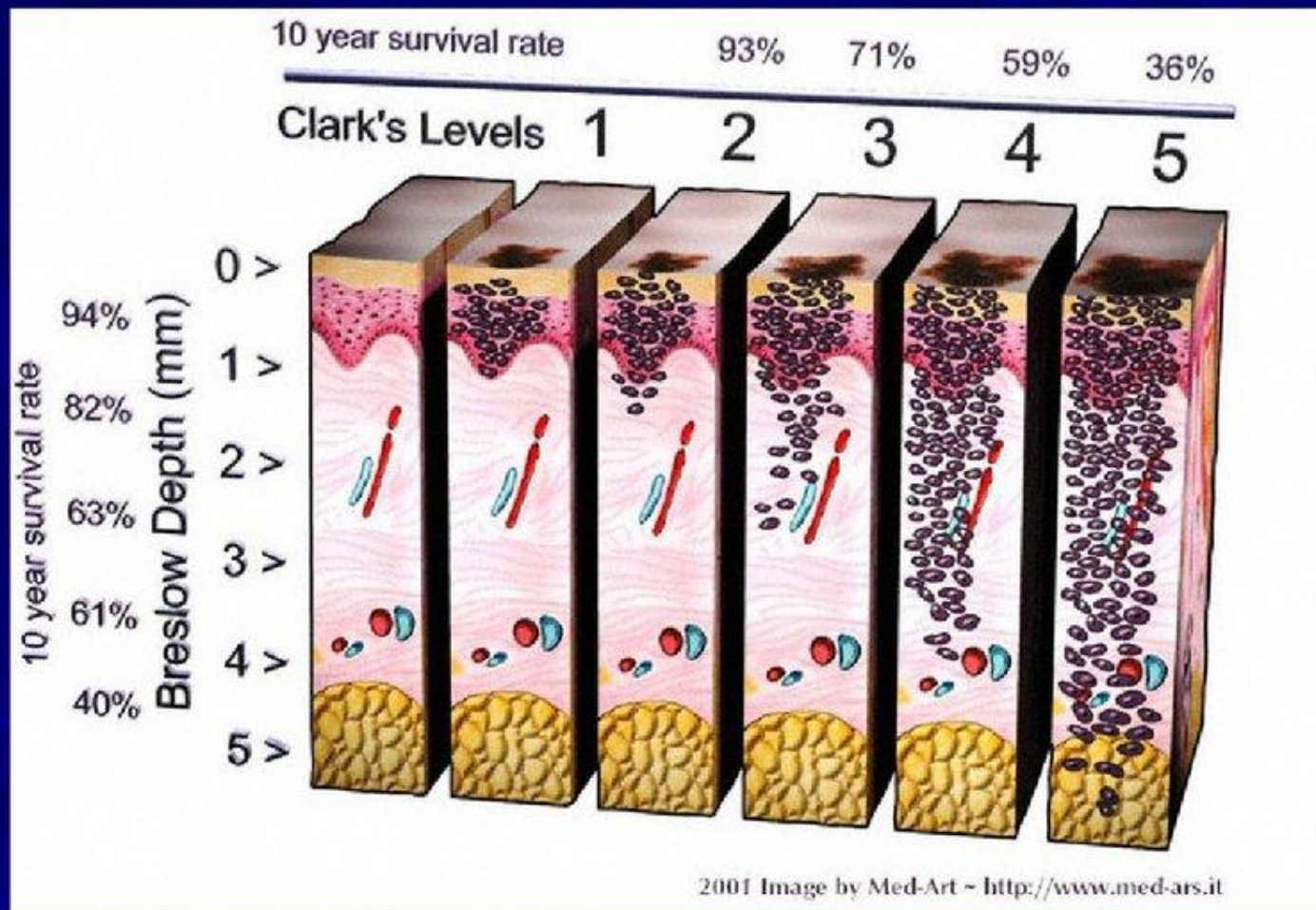
Что такое глубина по Бреслоу?

- Это более точная оценка глубины проникновения первичной злокачественной меланомы.
- В 1970 году А. Breslow предложил еще одну методику установления микростадии первичной меланомы кожи. Суть ее заключалась в **измерении толщины опухоли или ее максимального вертикального размера в миллиметрах**. На практике для этого используется микрометр, установленный в окуляре микроскопа, с помощью которого производится замер наибольшего вертикального сечения опухоли. Верхней границей этого замера служит гранулярный слой эпидермиса, а нижней – наиболее глубоко расположенные клетки меланомы в структурах дермы или подкожно-жировой клетчатки.
- Стадии по Breslow 1970 г.
- • Тонкая: глубина инвазии меньше 0,75 миллиметров
- • Промежуточная: глубина инвазии 0,76 – 3,99 миллиметров
- • Толстая (глубокая): глубина инвазии больше 4 миллиметров

Почему нам это так важно?

- Выживаемость больных после удаления первичной меланомы кожи и/или метастазов в регионарные лимфатические узлы **напрямую связана** с микростадией болезни и степенью вовлеченности лимфатических коллекторов.
- Правильное определение уровня инвазии и толщины опухоли, а также характера поражения регионарных лимфатических узлов является ключевым в распознавании прогноза болезни и главным ориентиром в планировании дополнительного лечения. Именно поэтому современное стадирование меланомы кожи по системе TNM не осуществляется до хирургического вмешательства, а выполняется после удаления опухоли и последующего гистологического исследования.

Уровни инвазии по Кларку и Бреслоу и 10-летняя выживаемость



Классификация

- До настоящего времени существует предложенная Clark с соавторами клинико-гистологическая классификация. Согласно этой классификации выделяют следующие основные морфологические типы меланомы:
- 1) поверхностно распространяющаяся меланома;
- 2) узловая меланома;
- 3) меланома типа злокачественного лентиго;
- 4) акрально–лентигинозная меланома.

Морфологические типы меланомы

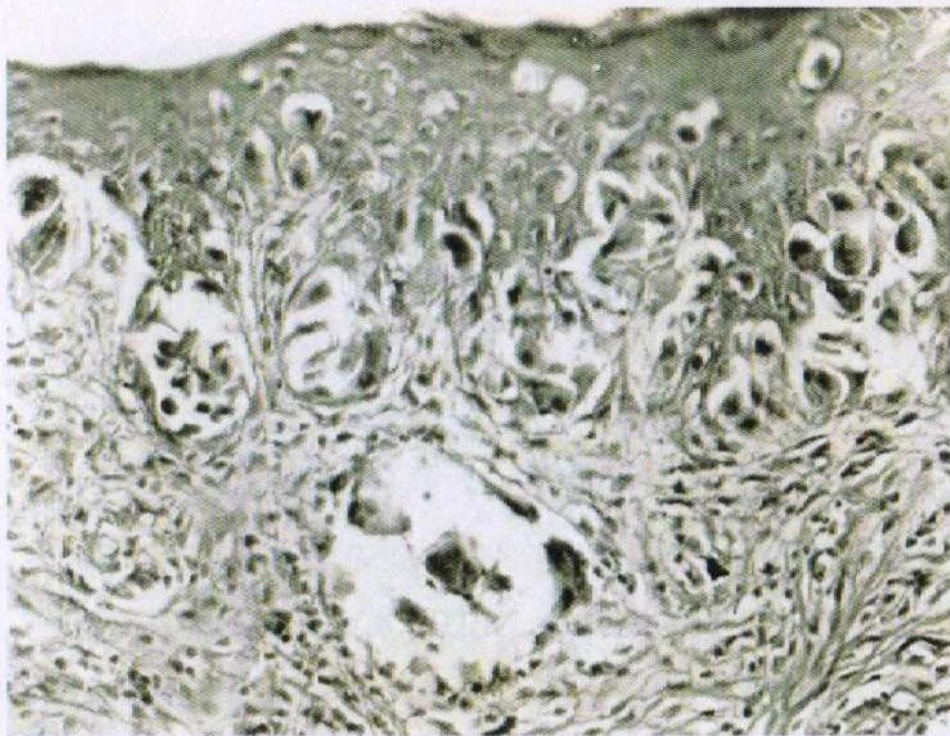
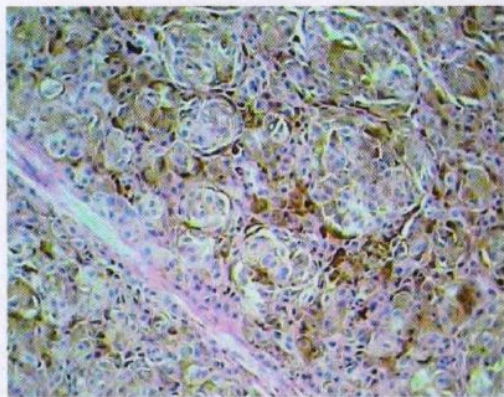


Рис. 21. Поверхностно-распространяющаяся меланома: радиальная форма роста клеток педжетоидного типа и микроскопический очаг инвазивного роста в дерму

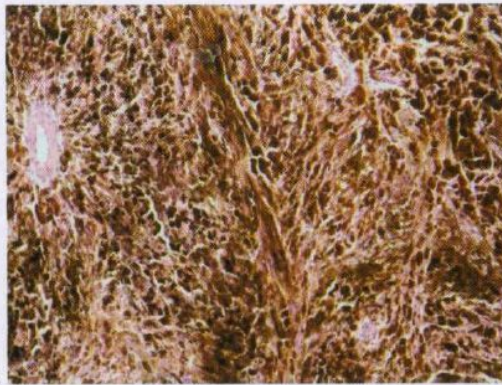


Рис. 25. Лентиго-меланома на фоне предзлокачественного меланоза (пятно Хатчинсона): радиальная фаза роста

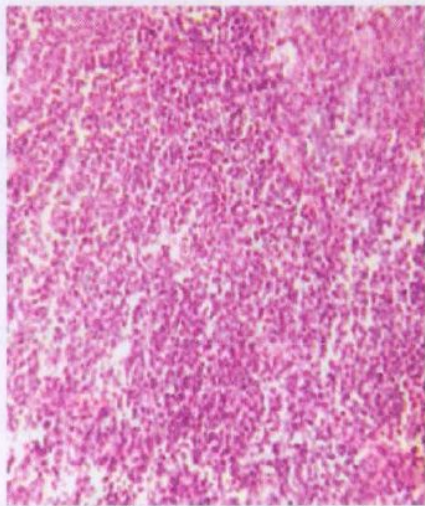
Узловая форма



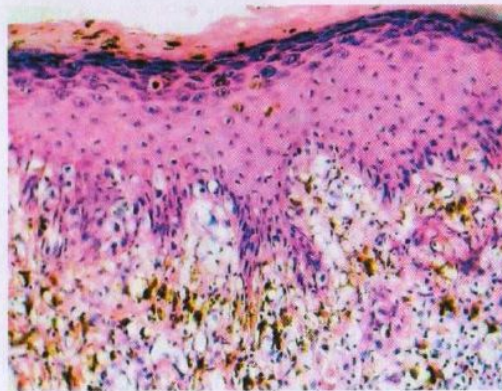
а



б



в



г

Рис. 23. Узловая злокачественная меланома, направления клеточной дифференцировки: а) эпителиоидное, б) веретеноклеточное, в) невоидное, г) сочетание невоидного и баллонного

Морфологические типы меланомы

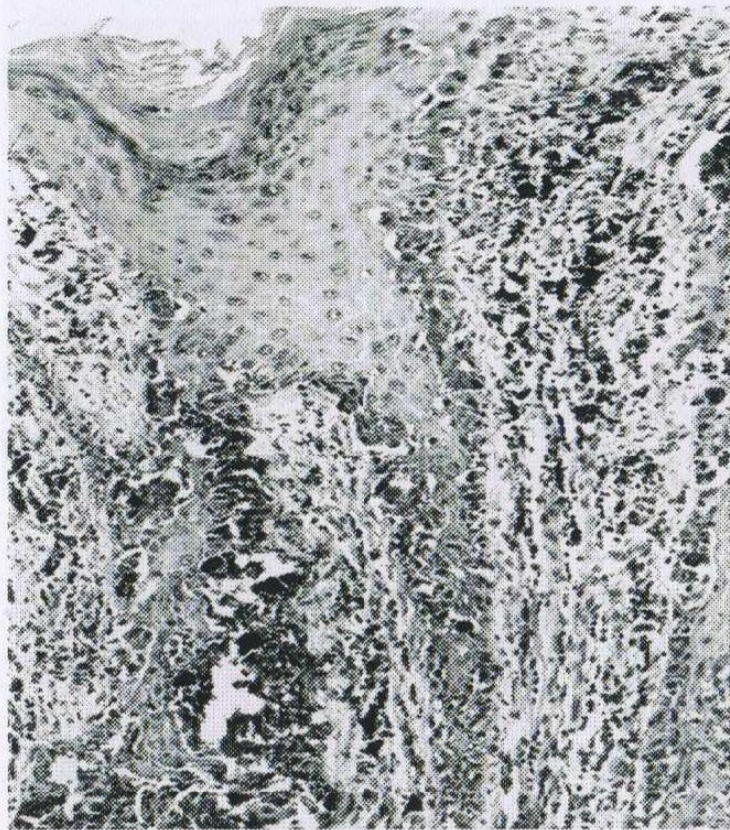


Рис. 26. Акрально-лентицинозная
меланома

Описание форм

- Поверхностно-распространяющаяся форма развивается на внешне неизменной коже *de novo* или чаще на фоне пигментного невуса в виде пятна или небольшого плоского узелка темно-бурого либо черного цвета, диаметром 1–3 мм, с постепенным развитием уплотнения и изменением границ; поверхность его становится неровной, очертания неправильные, легко травмируется и кровоточит. В ряде случаев рост на некоторое время приостанавливается, но установить продолжительность временного «покоя» образования бывает трудно. Метастазы в регионарные лимфатические узлы могут быть уже на ранней стадии. Нередко рост опухоли сопровождается субъективными ощущениями.
- Узловая меланома представлена плотной бугристой опухолью различных размеров, с быстрым эндо- и экзофитным ростом.
- Поверхность ее изъязвляется, кровоточит и покрывается корками. Вокруг очага появляются метастатические очаги — элементы черного цвета.

Методы обследования при подозрении на МК

1. Обязательное обследование:
 - • физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых, а также периферических лимфатических узлов;
 - • рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции (флюорография недопустима!);
 - • УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Методы обследования

2. Дополнительные методы (при наличии показаний):

- • КТ органов грудной клетки;
- • КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием;
- • КТ/МРТ головного мозга с в/в контрастированием;
- Радиоизотопное исследование костей скелета;
- • ПЭТ или ПЭТ/КТ для выявления отдаленных метастазов (начиная с III стадии)

СТАНДАРТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Морфологическое подтверждение диагноза «меланома» является обязательным!

Стандарт гистологического исследования первичной опухоли:

- • определение максимальной толщины опухоли в мм по Бреслоу;
- • определение уровня инвазии по Кларку;
- • указание о наличии или отсутствии изъязвления первичной опухоли;
- • определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм²) при толщине опухоли до 1 мм включительно;
- • наличие транзиторных или сателлитных метастазов;
- • нейротропизм;
- • десмоплазия;
- • оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

Стадирование

В настоящее время стадирование МК проводится согласно 7-му изданию TNM / UICC Классификации злокачественных опухолей 2009 года.

TNM Клиническая классификация

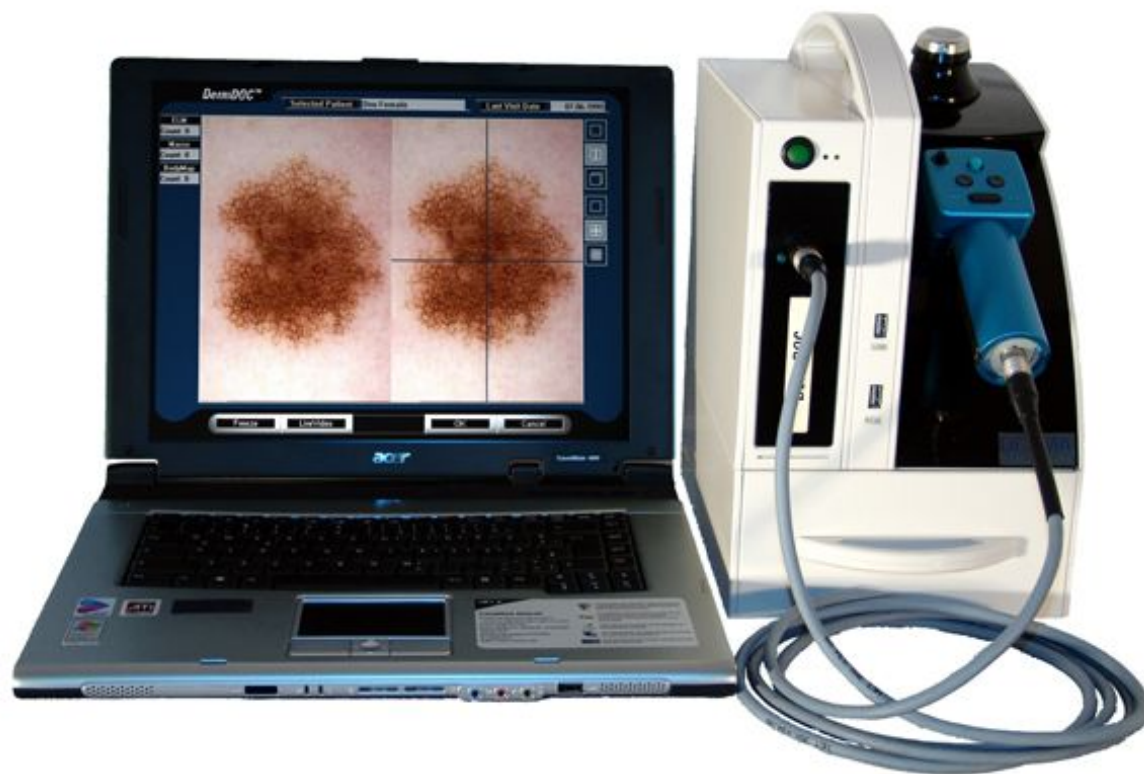
■ **Первичная опухоль (T)**

- • Tis — меланома in situ
- • T1a — меланома толщиной ≤ 1 миллиметр, уровень Clark II—III, без изъязвления
- • T1b — меланома толщиной ≤ 1 миллиметр, уровень Clark IV—V или с изъязвлением
- • T2a — меланома толщиной 1,01 — 2,0 миллиметра без изъязвления
- • T2b — меланома толщиной 1,01 — 2,0 миллиметра с изъязвлением
- • T3a — меланома толщиной 2,01 — 4,0 миллиметра без изъязвления
- • T3b — меланома толщиной 2,01 — 4,0 миллиметра с изъязвлением
- • T4a — меланома толщиной $> 4,0$ миллиметров без изъязвления
- • T4b — меланома толщиной $> 4,0$ миллиметров с изъязвлением

Стадирование (продолжение)

- **Регионарные лимфатические узлы (N)**
- • N₀ — метастазы в регионарные лимфатические узлы отсутствуют
- • N₁ — метастаз в 1 лимфатический узел
- • N_{1a} — определяется только микроскопически
- • N_{1b} — виден невооружённым взглядом
- • N₂ — метастазы в 2 — 3 лимфатических узла
- • N_{2a} — определяется только микроскопически
- • N_{2b} — видны невооружённым взглядом
- • N_{2c} — спутниковые * или транзиторные метастазы
- • N₃ — метастазы в 4 лимфатических узла, транзиторные или спутниковые метастазы
- **Отдалённые метастазы**
- • M₀ — отдалённые метастазы отсутствуют
- • M_{1a} — метастазы в кожу, окружающие ткани или отдалённые лимфатические узлы
- • M_{1b} — метастазы меланомы в лёгкие
- • M_{1c} — отдалённые метастазы с подъёмом ЛДГ (лактатдегидрогеназы)
- **Рецидив меланомы (R)**
- • R₀ — отсутствие рецидива
- • R₁ — микроскопический рецидив
- • R₂ — макроскопический рецидив

Диагностика



Эпилюминесцентная микроскопия

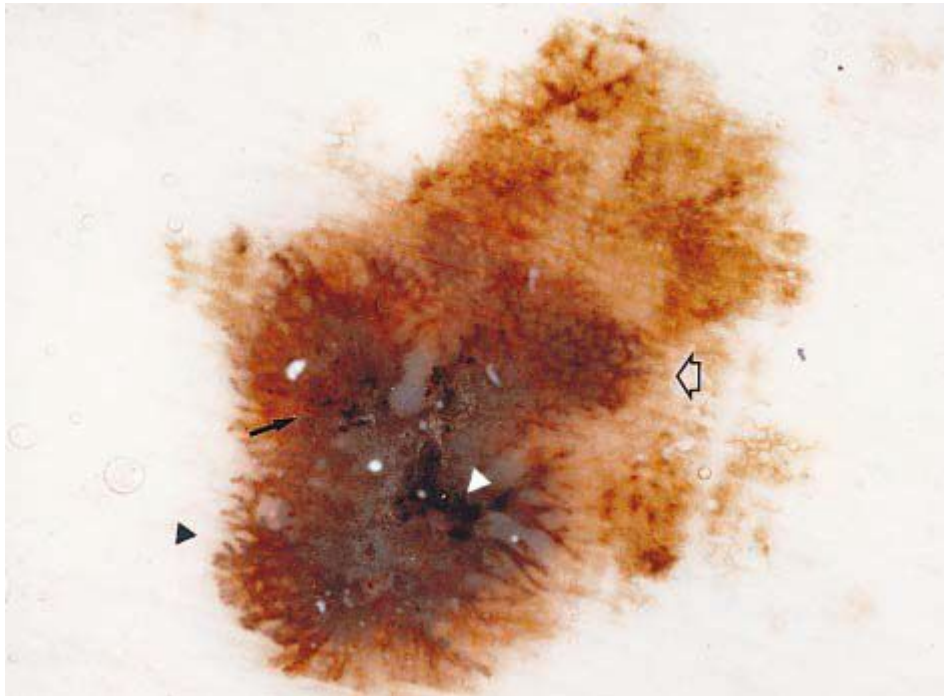
- Рассмотрим метод эпилюминесцентной микроскопии для диагностики сомнительных меланоцитовых новообразований кожи.
Эпилюминесцентная микроскопия проводится поверхностным микроскопом при направляемом под острым углом боковом освещении с использованием иммерсионного масла. На очаг наносят иммерсионное масло и закрывают очаг предметным стеклом, слегка прижав его к поверхности очага. Таким способом устраняют поверхностное отражение вследствие различия в коэффициентах преломления света и добиваются прозрачности рогового слоя, что позволяет наблюдать *in vivo* пигментные анатомические структуры эпидермиса, более того, даже дермально-эпидермального соединения и поверхностного сосочкового слоя дермы, которые нельзя увидеть невооруженным глазом.

Эпидиуминесцентная микроскопия

Список из семи пунктов для ЭЛМ

Критерий	Определение	Гистопатологические корреляты
1. Атипичный пигментный рисунок	Сеть из необычных чёрных, коричневых или серых пятен и толстых линий	Необычная и широкая сеть из сплетений и гребней
2. Беловато-голубоватая вуаль	Чужеродный, состоящий из сливающихся пятен, серо-голубоватый или беловато-голубоватый расплывчатый налёт	Акантозный эпидермис с фокальным гипергранулёзом над сильно пигментированными меланоцитами в слое дермы
3. Атипичный сосудистый рисунок	Необычные или точечные сосуды, не связанные очевидно с областями регрессии	Неоваскуляризация
4. Необычные штрихи	Необычные, иногда сливающиеся линейные структуры, не связанные очевидно с сетью линий пигментации	Сливающиеся узлы гнёзд меланоцитов
5. Необычная пигментация	Чёрные, коричневые и/или серые пигментированные участки необычной формы и неправильно распределённые	Гиперпигментация по всему эпидермису и в верхних слоях дермы
6. Необычные точки и гранулы	Чёрные, коричневые и/или серые круглые или овальные структуры разного размера, хаотично распределённые внутри образования	Пигментные агрегаты в роговом слое, в эпидермисе, в дермально-эпидермальной мембране или папиллярном слое дермы
7. Признаки регрессии	Белые (по цвету напоминающие шрамы) и голубоватые области (серо-голубоватые области, крапчатость, множественные серо-голубые точки), которые, однако, почти неотличимы от бело-голубоватой вуали	Утолщённый папиллярный слой дермы с фиброзом и/или различным количеством меланофагов

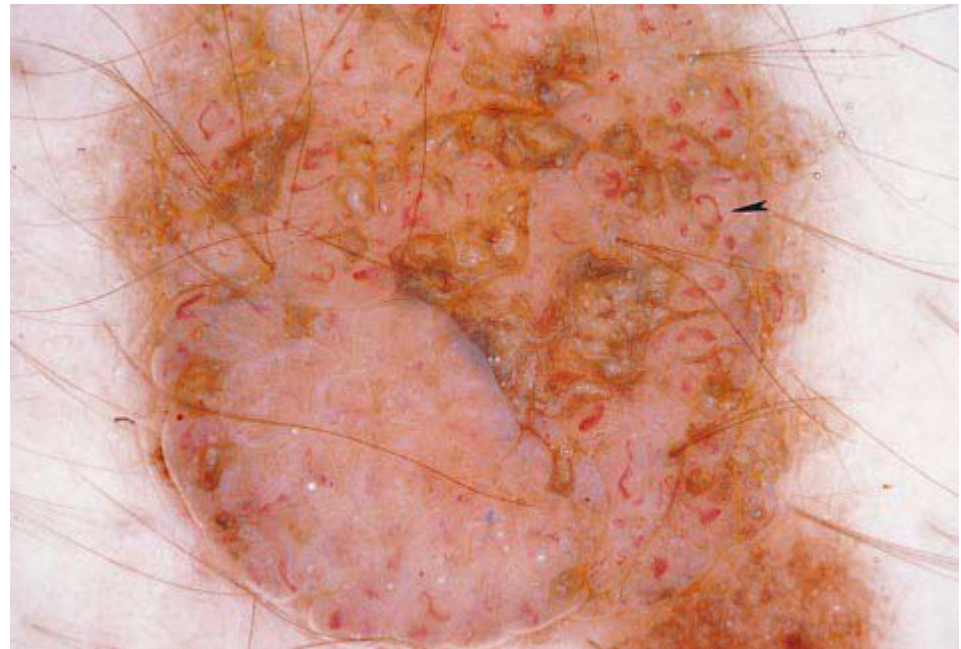
Эпилюминесцентная микроскопия



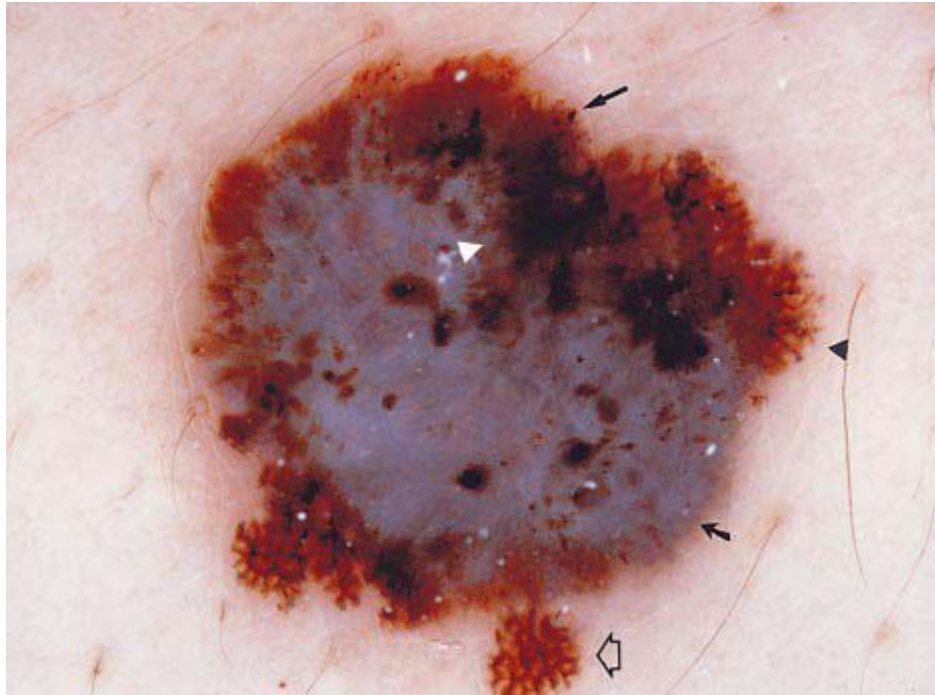
- Меланома кожи (толщ. 0,45 мм) с необычной и атипичной пигментацией (контурная стрелка справа) – 2 балла по «Списку из семи пунктов»; штрихи (чёрная стрелка слева) – 1 балл; пятна (белая стрелка в центре) – 1 балл; необычные точки и гранулы (длинная чёрная стрелка) – 1 балл. Сумма по «Списку из семи пунктов» 5 баллов. Увеличение x10.

Эпилюминесцентная микроскопия

- Сложная меланоцитарная **родинка** с сосудами в виде запятой (чёрная стрелка), которые обычно ассоциируются с папиллами дермы в сложных и дермальных родинках.
- К-во баллов - 0.
Увеличение x10.

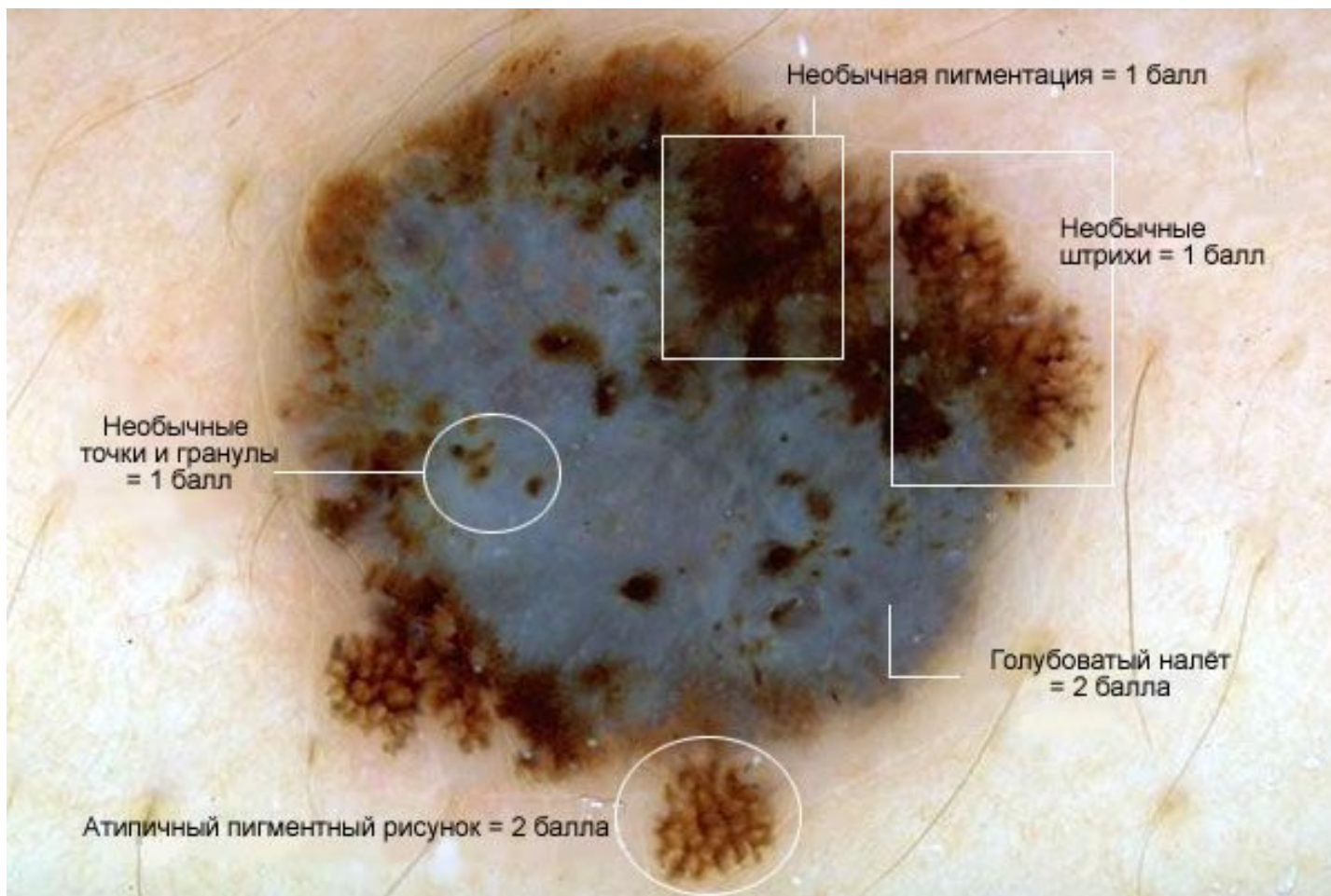


Эпилюминесцентная микроскопия



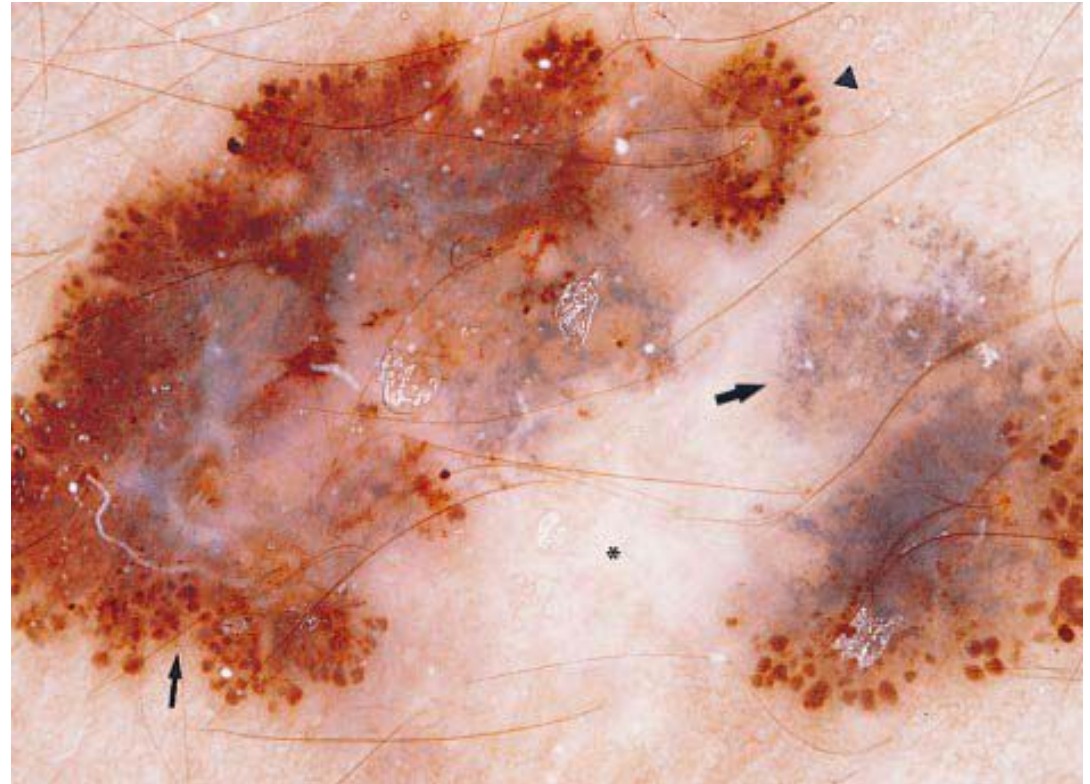
Меланома кожи (толщ. 1 мм) с преобладанием серо-голубоватых областей – 2 балла. Также наблюдаются: атипичный пигментный рисунок контурная стрелка внизу), штрихи (чёрная стрелка справа), пятна (белая стрелка внутри) и необычные точки и гранулы (чёрная стрелка сверху). Всего баллов 7. Увеличение x10.

Диагноз – меланома; сумма баллов по Списку из 7 пунктов – 7.

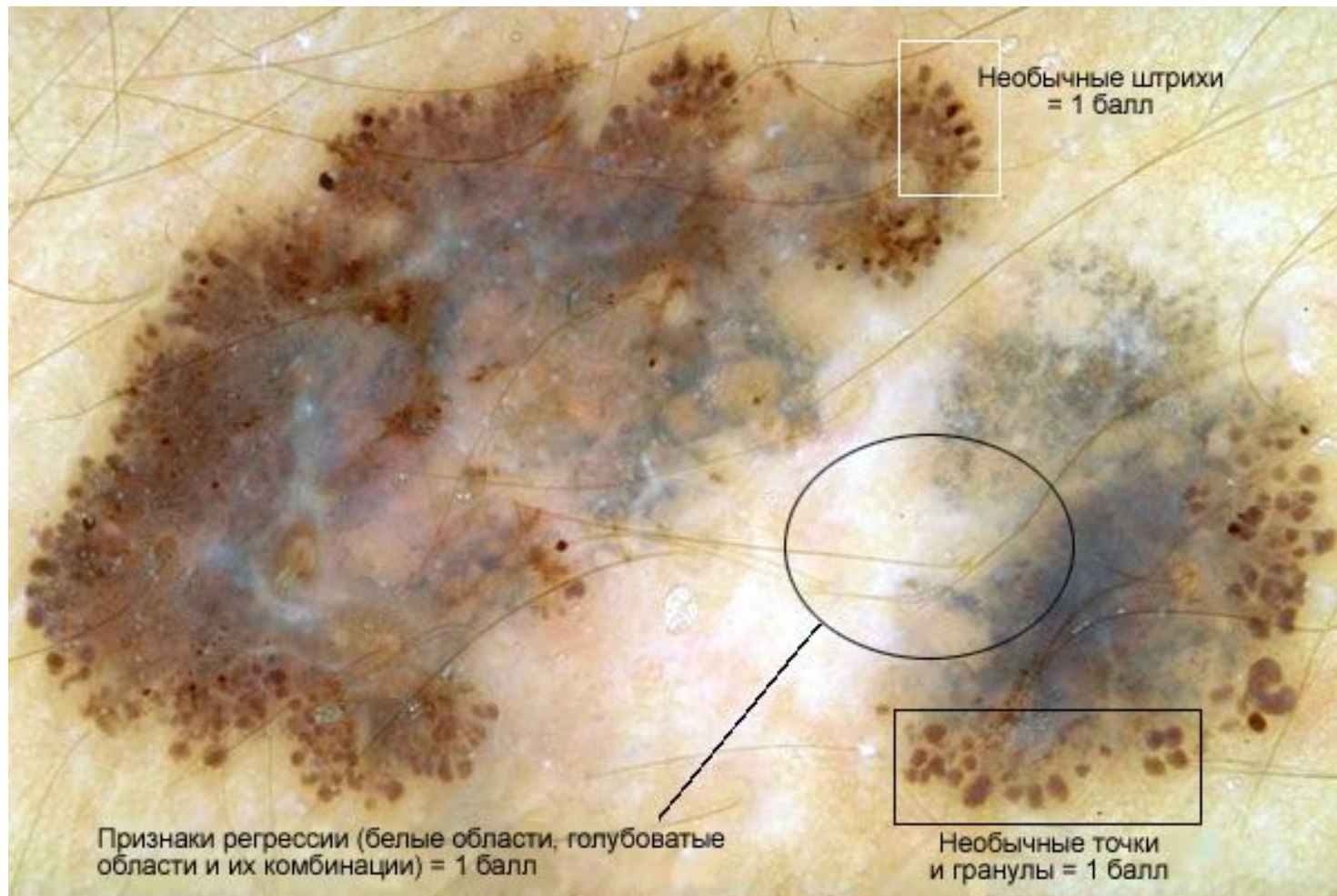


Эпилюминесцентная микроскопия

- Меланома кожи (толщ. 0,6 мм) с необычными точками и гранулами (тонкая чёрная стрелка), штрихами (чёрная стрелка вверху) и с признаками регрессии. Последние состоят из белых областей (астериск в центре) и крапчатости (толстая чёрная стрелка) – 1 балл. Всего баллов 3.
- Увеличение x10.

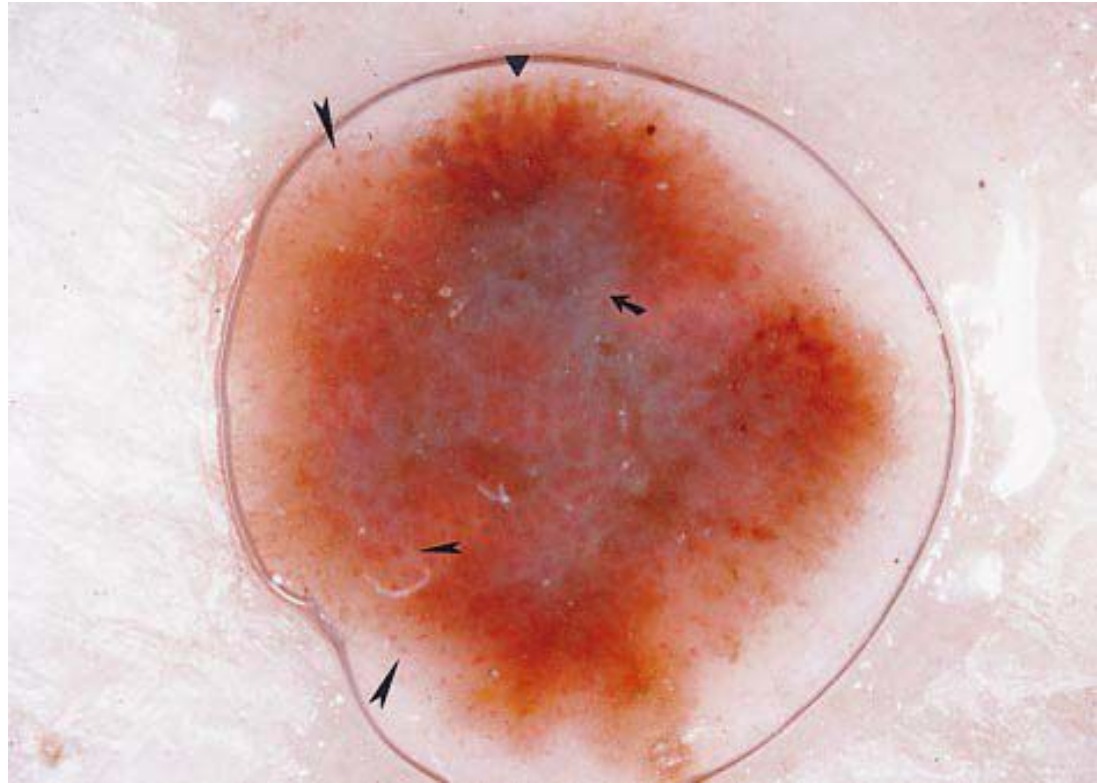


Диагноз – меланома; сумма баллов по Списку из 7 пунктов – 3.

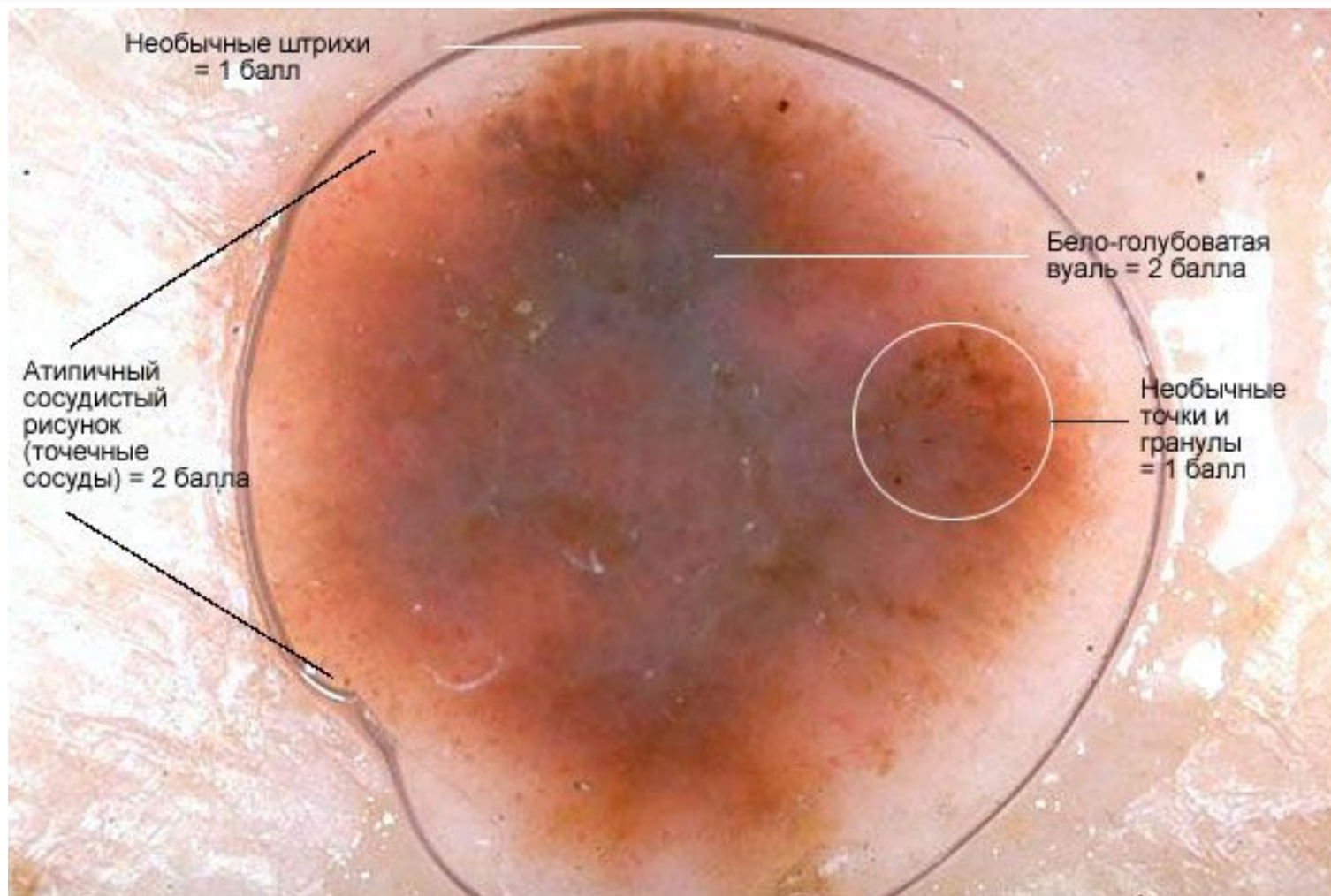


Эпилюминесцентная микроскопия

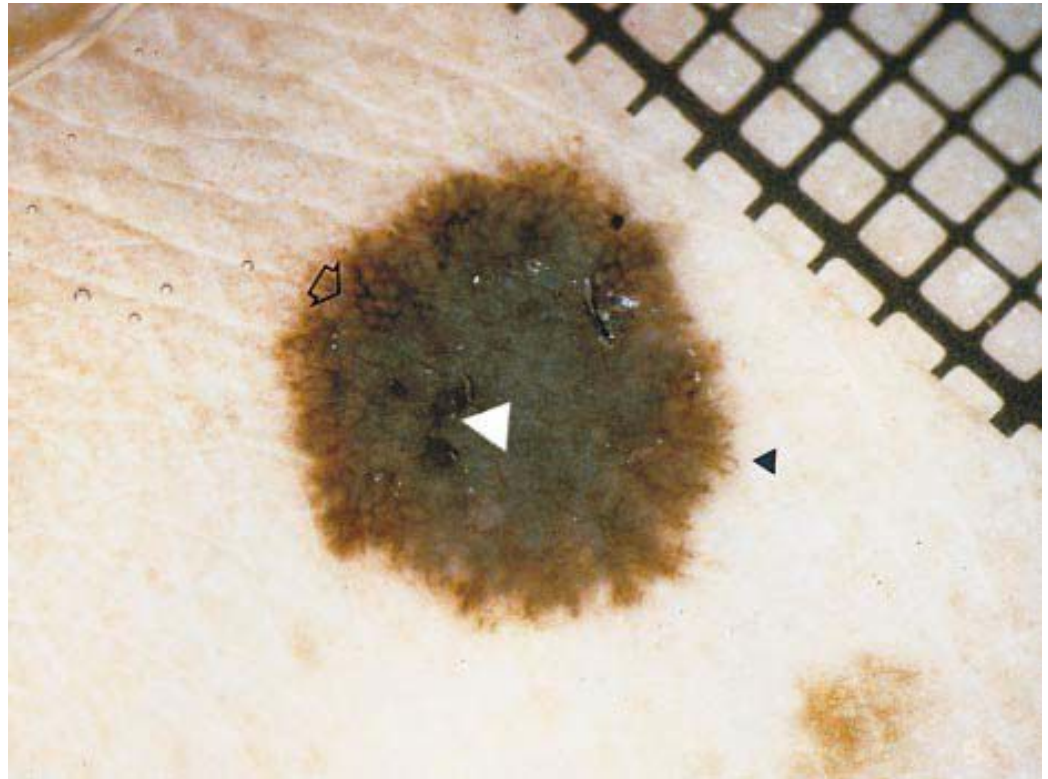
- Меланома кожи (толщ. 0,8 мм) с атипичным (точечным и гранулированным) сосудистым рисунком (длинные чёрные стрелки) – 2 балла; серо-голубоватые области (чёрная стрелка в центре) и штрихи (короткая чёрная стрелка вверху). Всего баллов 5. Увеличение x10.



Диагноз – меланома; сумма баллов по
Списку из 7 пунктов – 6.



- Меланома кожи (толщ. 0,3 мм). Относительно симметричное новообразование с резкой границей пигментации, имеет 3 цвета и 4 структуры. Присутствие атипичного пигментного рисунка (контурная стрелка вверху слева), штрихов (чёрная стрелка) и блотчей (белая стрелка).
- Всего баллов 4.
Увеличение x10.



Диагноз – меланома; сумма баллов по
Списку из 7 пунктов – 5.



Дифференциальная диагностика

- Дифференциальный диагноз меланомы проводится, как с доброкачественными пигментными образованиями (ювенильная меланома, невус Якимото или монгольские пятна, себорейная бородавка, нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), опухоли сосудистого происхождения (капиллярная и склеродермальная гемангиома), эпидермальные кисты), так и со злокачественными (злокачественная гистиоцитома, эмбриональная рабдомиосаркома, рак кожи (из придатков кожи и сальных желез)).

ФИГАРО

- Для дифференциальной диагностики меланомы и других пигментных опухолей существует мнемоническое правило «ФИГАРО», позволяющее при осмотре проанализировать свойства пигментного образования.

ФИГАРО

Ф	Форма выпуклая* — приподнята над уровнем кожи, что лучше всего видно при боковом освещении
И	Изменение размеров, ускорение роста — один из самых важных признаков меланомы
Г	Границы неправильные; опухоль имеет «изрезанные» края
А	Асимметрия — одна половина опухоли не похожа на другую
Р	Размеры крупные — диаметр опухоли обычно превышает 6 мм
О	Окраска неравномерная — беспорядочно расположенные коричневые, черные, серые, розовые и белые участки
	*Меланома <i>in situ</i> и акральная-лентигинозная меланома бывают плоскими.

Лечение

В число методов лечения входят: хирургический, лучевой, лекарственный, биоиммунологический и их комбинация.

Методы лечения локальных и распространенных форм заболевания следующие:

- 1) хирургический (иссечение первичной опухоли);
- 2) хирургический + криодеструкция (при подкожных метастазах);
- 3) криодеструкция как самостоятельный метод (при подкожных метастазах);
- 4) электроэксцизия;
- 5) иммунотерапия (после иссечения первичного очага — находится в стадии изучения у детей);
- 6) лучевая терапия (возможно ее применение в 2 случаях — при рецидивном характере облучение рубца после иссечения рецидива и облучение метастазов; при сомнениях в радикальности операции).

Лечение локальных стадий заболевания (I-II) (2015 г.)

- Обязательным этапом лечения локальной МК является адекватное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей. Выбор отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно толщины первичной опухоли. Это подразумевает на практике выполнение сначала эксцизионной биопсии пигментного образования с отступом не более 0,5 см. В случае подтверждения диагноза МК рубец после биопсии иссекается с большим отступом. Если эксцизионная биопсия не проводится из-за очевидности диагноза, отступы от видимых краев опухоли никогда не следует расширять более чем на 3 см, т.к. без точных знаний микростадии это будет приводить к излишним манипуляциям, связанным с закрытием п/о раны (например, различным видам сложной пластики).
- Сегодня общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются следующие::
 - • 0,5 см для меланомы *in situ*;
 - • 1,0 см при толщине опухоли по Breslow 1-2 мм;
 - • 2,0 см при толщине опухоли >2 мм.

- Не рекомендуется рутинное выполнение профилактической лимфаденэктомии или проведение лучевой терапии на неизмененные регионарные лимфатические узлы. Также не рекомендуется проведение лучевой терапии на зону удаленной первичной опухоли.

Лечение меланомы кожи III стадии

- Хирургическое удаление метастазов МК в регионарные лимфоузлы является обязательным компонентом лечения. При наличии первичной опухоли ее удаление проводится одновременно в соответствии с приведенными выше рекомендациями по хирургическому отступу.
- Всех пациентов с регионарными метастазами относят к группе неблагоприятного прогноза, в связи с чем им рекомендуется проводить адъювантную иммунотерапию согласно рекомендациям, приведенным в табл. 3 (при отсутствии противопоказаний). В рутинной практике не рекомендуется использовать с профилактической целью химиотерапию.
- Профилактическая послеоперационная лучевая терапия на зону удаленных регионарных лимфоузлов может проводиться при их массивном поражении, характеризующимся:
 - • вовлечением в опухолевый процесс 4 и более лимфатических узлов;
 - • прорастанием метастаза за пределы капсулы лимфатического узла;
 - • размерами пораженного лимфатического узла более 3 см.

Лечение нерезектабельной III и IV стадии

- Пациентам с впервые выявленными отдаленными метастазами рекомендовано выполнение КТ или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием для исключения его метастатического поражения.
- В качестве первой линии терапии метастатической меланомы могут быть использованы следующие режимы:
 - Дакарбазин 800-1000 мг/м² в/в каждые 3-4 недели
 - Дакарбазин 250 мг/м² в/в в 1-5 дни каждые 3-4 недели
 - Темозоломид 200 мг/м² *per os* каждые 4 недели
 - Фотемустин 100 мг/м² в/в в 1; 8; 15 дни, далее интервал 5 недель, при отсутствии прогрессирования введения препарата продолжают каждые 3 недели
- Стандартного лечения для второй и последующих линий терапии не существует.
- Проведение полихимиотерапии с включением дакарбазина, производных платины, нитрозомочевины и винкаалкалоидов приводит к повышению эффективности лечения, однако не улучшает общую выживаемость больных в сравнении с монорежимами. Полихимиотерапия может использоваться у отдельных больных, имеющих симптомные метастазы, с ECOG статусом ≤ 2 .

Использованная литература

- 1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных меланомой кожи, 2015. Москва
- 2. МЕЛАНОМА. ОСОБЕННОСТИ МЕЛАНОМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. *В.Г. Поляков, Р.В. Шишков*
- 3. ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ Национальное руководство, краткое издание, 2013, Москва

Спасибо за внимание!

