

ПИГМЕНТНЫЕ НЕВУСЫ И МЕЛНОМОА КОЖИ

Г.М. Манихас, В.В. Мартынюк

ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: невусы кожи, клинические формы меланомы, диагностика, принципы хирургического лечения

В последние десятилетия меланома кожи перестала быть редкой опухолью. Это новообразование характеризуется агрессивным течением и высоким потенциалом к развитию лимфо- и гематогенных метастазов. Развиваясь в большинстве случаев из пигментных невусов, меланома кожи проявляется разнообразными клиническими формами, которые имеют различное течение и прогноз. В лекции рассмотрены современные подходы при диагностике меланомы кожи, а также принципы хирургического лечения этой опухоли.

Заболеваемость меланомой кожи в последние десятилетия неуклонно возрастает. Между тем клиническая практика свидетельствует, что при распознавании этих опухолей допускается значительное количество диагностических ошибок. В конечном итоге это приводит и к неверной лечебной тактике, что сопровождается применением неадекватных методов лечения и способствует прогрессированию заболевания. Во многом это связано с уникальными свойствами этой опухоли, характеризующимися сложностями диагностики, агрессивным течением и серьезностью прогноза.

Первичными клетками, из которых развивается меланома кожи, являются меланоциты. Меланоциты располагаются в базальном слое эпидермиса и вырабатывают меланин – пигмент, который затем усваивается соседними клетками – кератиноцитами. Уровень продукции меланина и распределение его среди кератиноцитов эпидермиса создает индивидуальную окраску кожи человека. Пигментация кожи носит защитный характер и предохраняет от повреждающего воздействия ультрафиолетовых лучей солнечного спектра более глубокие слои кожи, создавая так называемый «коричневый зонтик».

Здесь надо заметить, что меланоциты могут находиться среди эпителия внутренних органов (пищевода, желудка, кишечника), в сосудистой оболочке глаза, мягкой мозговой оболочке, чем можно объяснить развитие меланомы указанных органов.

Некоторые исследователи рассматривают всю совокупность меланоцитов организма как своеобразную эндокринную или цитокринную меланогенную систему, ответственную за выработку пигмента. Степень функционирования этой системы организма во многом зависит от факторов внешней среды (прежде

всего уровня инсоляции) и регулируется продукцией меланостимулирующего гормона, вырабатываемого передней долей гипофиза.

Другим важным элементом развития меланомы кожи являются невусы, которые рассматриваются большинством авторов как ограниченные пороки развития кожи. Имеется множество самых разнообразных классификаций невусов, основанных на морфологических критериях, внешнем виде, размерах, степени пигментации и иных характеристиках.

С клинических позиций удобно разделить все невусы кожи на две основные группы: **меланомоопасные и меланомонеопасные невусы** [1]. Меланомоопасные невусы встречаются гораздо реже меланомонеопасных и соотносятся друг с другом как 1:10.

Основными видами **меланомоопасных пигментных невусов** являются пограничный невус, гигантский пигментный невус, диспластический и голубой невусы.

В группу меланомоопасных заболеваний кожи следует также отнести меланоз Дюбрэя (злокачественное лентиго). Развитие меланомы кожи на фоне последнего отмечается особенно часто. Меланомы, развившиеся на фоне меланоза Дюбрэя, принято называть лентиго-меланомами.

К меланомонеопасным пигментным невусам относят фиброзитиальный, папиллярный, verrucозный (бородавчатый) и внутридермальный невусы.

По современным представлениям, не менее 2/3 меланом кожи развиваются на фоне предшествовавших пигментных невусов.

В клинической практике определенное внимание следует уделять так называемым признакам активизации невусов, которые свидетельствуют об усилении пролиферативной активности клеток невуса или даже его малигнизации.

Адрес для корреспонденции

Манихас Георгий Моисеевич
E-mail: goronkod@zdrav.ru

Симптомами активизации невусов являются:

- увеличение размеров невуса (наличие горизонтального или вертикального роста);
- любое изменение окраски невуса;
- чувство ощущения невуса (зуд, жжение, напряжение);
- появление на поверхности невуса папилломатозных разрастаний или трещин;
- кровоточивая или мокнущая поверхность невуса;
- исчезновение роста волос на поверхности невуса;
- неровные, асимметричные края невуса;
- шелушение поверхности невуса с образованием сухих корочек;
- наличие вокруг невуса сателлитных кожных образований;
- изъязвление невуса.

Помимо этого не лишены практического значения широко пропагандируемые в зарубежной клинической практике признаки малигнизации пигментных образований кожи по критериям **ABCD** (A – асимметрия; B – бордюр, неровная граница; C – неравномерная окраска; D – диаметр, превышающий 6 мм). Достоинством такого подхода является возможность использования названных критериев не только врачами, но и самими пациентами. Это позволяет выявлять более ранние формы меланомы кожи и рассчитывать, таким образом, на снижение смертности.

Лечебная тактика в отношении невусов должна строиться на основе оценки их характера: относится тот или иной невус к группе меланомоопасных или меланомонеопасных. Показаниями для удаления меланомонеопасных невусов являются в первую очередь косметические соображения, а также вероятность их постоянного травмирования или раздражения.

Если же имеются основания думать о наличии меланомоопасного невуса, то лечебная тактика должна носить активный характер. Прежде всего пациентов следует предупредить о недопустимости различных косметических или раздражающих воздействий, включая чрезмерную солнечную инсоляцию, равно как и применение медикаментозных средств или неадекватных хирургических манипуляций (прижигания, электрокоагуляция, замораживание снегом угольной кислоты, экономные иссечения).

Адекватное хирургическое иссечение меланомоопасного невуса должно предусматривать удаление не менее 1 см неизмененной кожи вокруг него. Это связано с наличием такого морфологического явления, как латеральная активность пограничных меланобластов эпидермиса в окружающей коже, что может привести к развитию рецидива после экономного иссечения невуса [2].

С практической точки зрения важной является также глубина иссечения кожи при удалении невусов. В связи с тем, что невусные клетки могут располагаться в глубоких слоях дермы, в блок удаляемых тканей должна входить вся толща кожи с подлежащим тонким слоем (3–5 мм) подкожной жировой клетчатки.

Таким образом, с клинической точки зрения можно выделить три основные группы меланомы кожи:

- меланомы, развивающиеся *de novo*, т.е. на неизмененной «здоровой» коже;
- меланомы, развивающиеся на фоне предсуществовавших пигментных невусов;
- меланомы, развивающиеся на фоне меланоза Дюбрёя (лентигго). Эта группа меланом получила название лентигго-меланом.

В происхождении меланомы кожи имеют значение самые разнообразные факторы как экзогенного, так и эндогенного характера. Наибольшую роль среди экзогенных факторов играют механическая травма, ультрафиолетовая радиация кожи, неблагоприятные химические воздействия. Среди эндогенных факторов, способных оказать влияние на развитие меланомы кожи, следует назвать нарушение пигментации организма, наследственную предрасположенность к развитию невусов, беременность, изменения баланса гормонов в связи с приемом гормональных препаратов и другие факторы.

Меланомы кожи, развившиеся из предсуществовавших пигментных невусов, представляют наиболее многочисленную группу меланом. Они, как правило, содержат то или иное количество пигmenta, обладают умеренным темпом роста и распознаются поэтому более просто.

Наибольшее значение в оценке клинической картины меланомы кожи имеет их внешний вид и характер роста. В настоящее время принято выделять 5 клинических форм меланомы кожи, различающихся между собой по характеру роста и биологическому поведению. Каждая клиническая форма меланомы имеет четко очерченную картину, различный темп роста и прогноз:

- **поверхностно-распространяющаяся меланома;**
- **узловая (нодулярная) меланома;**
- **лентигго-меланома;**
- **акральная лентигиозная меланома;**
- **неклассифицированные меланомы (включая беспигментную меланому).**

Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи составляет 60–70% всех меланом и чаще всего развивается на фоне предсуществовавших пигментных невусов (рис. 1). Принято различать две фазы в развитии таких меланом: фазу горизонтального и вертикального роста. Фаза горизонтального роста длится обычно в течение 1–8 лет. В этот период опухоль растет преимущественно внутриэпидер-



Рис. 1. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи

мально и в папиллярном слое дермы без выраженной склонности к инвазии подлежащих структур и метастазированию.

В последующем опухолевые клетки постепенно инвазируют подлежащие слои дермы, и, таким образом, опухоль переходит в фазу вертикального роста. В этот период быстро увеличивается масса опухоли, и появляется склонность к лимфогенному и гематогенному метастазированию. В фазе вертикального роста рост опухолевых клеток в значительной степени ускоряется, и вся меланома или один из ее полюсов превращается в экзофитное образование, которое начинает заметно прогрессировать и утолщаться. Клинически фаза вертикального роста проявляется либо возвышением всей поверхности пигментного образования, либо наличием быстро растущего инфильтрата в каком-либо участке опухоли. Такая опухоль нередко изъязвляется, и может отмечаться наличие мокнущей поверхности или кровоточивости (рис. 2).



Рис. 2. Кровоточивость и изъязвление меланомы после травмы

Узловая (нодулярная) меланома составляет 10–15% всех меланом (рис. 3). Обычно развивается на неизмененной коже и отличается более агрессивным течением. При узловой меланоме отсутствует фаза горизонтального роста, и с самого начала для нее характерна вертикальная прогрессия. Нодулярная меланома чаще наблюдается у мужчин, и излюбленной ее локализацией является кожа спины, головы и шеи. Течение таких меланом более агрессивное, чем поверхностно-распространяющихся форм, они отличаются склонностью к более раннему метастазированию. Следует отметить, что при диагностике узловых меланом кожи встречается наибольшее количество ошибок.



Рис. 3. Узловая меланома кожи голени

Нередко такие меланомы расцениваются клиницистами как базалиомы, кератомы, ангиофибромы, папилломы и они иссекаются как заведомо доброкачественные образования.

Лентиго-меланома составляет 4–10% всех меланом кожи. Чаще всего лентиго-меланома развивается на фоне меланоза Дюбрея (рис. 4). Излюбленной локализацией такой меланомы является кожа лица, хотя ее можно встретить и на других участках тела (шее, туловище, спине, бедрах). Течение лентиго-меланом более медленное и спокойное, чем при других клинических формах меланомы. Следует отметить, что для лентиго-меланом характерна значительная продолжительность фазы горизонтального роста. Она может составлять 10–15 лет и разделяется на две стадии: преинвазивную (наличие лентиго) и инвазивную (развитие лентиго-меланомы). Превращение лентиго в лентиго-меланому происходит в течение длительного периода. Обычно усиление пигментации наблюдается на отдельных участках лентиго. Такое пятно при этом приобретает



Рис. 4. Лентиго-меланома на фоне меланоза Дибрэя

неравномерную окраску, напоминающую вид географической карты, а края его становятся неровными, фестончатыми. Лентиго-меланома, как правило, достигает значительных размеров (более 3 см в диаметре). В последующем, если опухоль не лечится, также наступает фаза ее вертикального роста и прогрессии. Клинически это проявляется образованием плотных бугорков на поверхности меланомы, которые начинают расти и могут изъязвляться.

Акralная лентигиозная меланома составляет 2–8% всех меланом кожи. Однако у пациентов негроидной и монголоидной рас она отмечается в 35–60%. Развивается эта форма меланомы на коже подошвенной поверхности стоп или ладонной поверхности кистей, а также в ногтевых ложах (преимущественно больших пальцев ноги или кисти) и отличается выраженной агрессивностью своего течения (рис. 5). В связи с указанными особенностями локализации этой фор-



Рис. 5. Акralная лентигиозная меланома стопы

мы меланомы (в первую очередь в области ногтевых лож) при ее распознавании также допускается немалое количество ошибок. Нередко такие опухоли принимаются за подногтевую гематому или иные доброкачественные образования.

Важным дифференциально-диагностическим признаком меланомы, расположенной в области ногтевого ложа, является наличие пигмента в области паронихиальной кожи. При подногтевой гематоме этот признак обычно не отмечается.

Неклассифицированные меланомы отмечаются относительно редко. В эту группу относят беспигментные и малопигментные меланомы, а также другие, которые не могут быть отнесены к каким-либо вышеперечисленным формам (рис. 6, 7). Как правило, неклассифицированные меланомы не только трудны для клинической диагностики, но также отличаются бурным ростом, выраженной агрессивностью течения и неблагоприятным прогнозом.

В основу современной классификации меланомы кожи по символу Т положены два фактора: толщи-



Рис. 6. Малопигментная меланома кожи голени



Рис. 7. Беспигментная меланома кожи спины. Местная диссеминация

на меланомы по Бреслоу и изъязвление опухоли. Следует заметить, что меланома кожи является единственной опухолью, при которой обозначение первичного очага устанавливается только после морфологического исследования препарата. Современная патологоанатомическая классификация меланомы кожи по символу Т делит эти опухоли на четыре категории [3]:

рT1 – опухоль ≤1 мм в толщину;

рT1a – опухоль II или III уровня инвазии по Кларку без изъязвления;

рT1b – опухоль IV или V уровня инвазии по Кларку или с изъязвлением;

рT2 – опухоль >1 мм, но ≤2 мм в толщину;

рT2a – без изъязвления;

рT2b – изъязвленная опухоль;

рT3 – опухоль >2 мм, но ≤4 мм в толщину;

рT3a – без изъязвления;

рT3b – изъязвленная опухоль;

рT4 – опухоль >4 мм в толщину;

рT4a – без изъязвления;

рT4b – изъязвленная опухоль.

Причиной как гипо-, так и гипердиагностики невогенных опухолей является весьма схожая клиническая картина пигментных невусов, пигментированной базальноклеточной папилломы, базалиомы, гемангиомы, ангиофибромы и первичной меланомы кожи.

Меланомы, развившиеся на фоне предсуществовавшего пигментного невуса либо меланоза Дюбрея, как правило, являются достаточно пигментированными. Даже при быстрорастущих меланомах этой группы по периферии такой опухоли имеются остатки хорошо различимого пигмента. Эти обстоятельства помогают утвердиться в мысли о наличии пигментной опухоли.

Наибольшие трудности возникают при распознавании меланомы, развивающейся на неизмененной коже, т. е. *de novo*. По внешнему виду такая опухоль весьма напоминает широкую палитру различных доброкачественных образований – папиллом, фибром, ангиом – либо злокачественных опухолей эпителиальной природы. Это связано с тем обстоятельством, что невогенные образования указанной группы отличаются, как правило, более быстрым клеточным делением и, стало быть, ростом. При этом выработка пигмента в значительной степени замедляется.

При указанных меланомах чаще всего приходится наблюдать самые разнообразные неадекватные лечебные воздействия – коагуляцию, прижигание снегом угольной кислоты, воздействие лучами лазера, экономные косметические иссечения, перевязывание основания опухоли нитью, что, естественно, приводит к развитию неизбежного рецидива.

Помимо клинических признаков, отличающих меланому от разнообразных пигментных образований кожи, можно назвать и другие методы обследования, помогающие поставить правильный диагноз.

Среди лабораторных методов распознавания меланомы кожи реальное значение имеет радиоизотопная

диагностика с помощью радиоактивного фосфора ^{32}P . Накопление указанного изотопа обусловлено ускоренным митотическим делением клеток и усилением обменных процессов в опухоли. После приема пациентом указанного препарата определяется его накопление в опухоли и симметричном участке кожи через 24, 48, 72 и 96 ч. Превышение содержания изотопа фосфора в исследуемом очаге по сравнению с неизмененным участком кожи в 2 и более раз расценивается как признак злокачественного характера образования. Накопление препарата менее чем на 200% по сравнению с симметричным участком кожи является критерием доброкачественного образования. Следует подчеркнуть, что оценку результатов радиоизотопного исследования опухолей кожи следует обязательно проводить с учетом клинических данных.

Термографическое исследование меланомы, основанное на регистрации разницы температур в зоне опухоли и окружающих участков кожи, следует признать менее информативным и малоспецифичным методом. Наряду с оценкой клинических и анамнестических данных наибольший вклад в настоящее время в постановку диагноза меланомы вносят морфологические методы диагностики.

Использование цитологического исследования при подозрении на меланому кожи получило в наши дни наибольшее распространение. В настоящее время можно указать по меньшей мере три пути малотравматичного получения материала для цитологической верификации диагноза. Наиболее простым и широко распространенным способом является выполнение мазка-отпечатка с поверхности опухоли. Если изъявление поверхности опухоли отсутствует, может быть рекомендовано выполнение малотравматичного соскоба ее для получения клеточного материала. Наконец, некоторые авторы для предоперационного подтверждения диагноза меланомы рекомендуют прибегать к выполнению так называемой «горизонтальной пункции» опухоли, вводя тонкую иглу в экзофитную часть образования в горизонтальном направлении. Содержимое иглы затем помещается на предметное стекло и после окраски подвергается цитологическому исследованию.

Важным вопросом для клинической практики являются границы хирургического иссечения при удалении меланомы. Исследования последних лет показали, что целесообразно разделять все меланомы кожи на так называемые «тонкие» (толщина которых составляет 1–2 мм по Бреслоу) и «толстые» (толщиной более 2 мм). При иссечении «тонких» меланом границы хирургического иссечения кожи могут быть уменьшены на 1–2 см. Удаление «толстых» меланом требует, как правило, отступления от края опухоли не менее 3 см окружающей кожи.

Открытым остается вопрос о целесообразности выполнения биопсии опухоли при подозрении на меланому. Известно, что меланома кожи может весьма бурно реагировать даже на незначительную травму. Нередко в клинической практике можно

встретить примеры, когда после биопсии опухоли или ее экономного удаления развивается диссеминация процесса. Поэтому меланома кожи и в наши дни является практически единственной опухолью, при которой выполнение инцизионной биопсии признается большинством исследователей непоказанным из-за опасности развития диссеминации опухолевого процесса. В то же время морфологическое подтверждение характера заболевания в дооперационном периоде носит обязательный характер. Оптимальным является цитологическое подтверждение клинического диагноза, при котором травма опухоли сводится к минимуму.

Некоторые онкологи при отсутствии цитологической верификации диагноза рекомендуют выполнять полное иссечение опухоли (эксцизионную биопсию) с последующим ее срочным либо плановым гистологическим исследованием. Следует подчеркнуть, что полное иссечение опухоли следует производить только под общим обезболиванием [4].

Здесь нельзя не сказать, что при «тонких» меланомах в Европе и США биопсия при подозрении на меланому с последующим иссечением, особенно при небольших размерах опухоли, нередко выполняется под местной анестезией лидокаином. Помимо этого необходимо учитывать, что срочное гистологическое исследование при подозрении на меланому кожи имеет свои трудности, описанные в специальной литературе. Поэтому широкого распространения в России подобный подход не получил. По нашему мнению, ножевая биопсия опухоли в виде полного ее иссечения при подозрении на меланому кожи может быть рекомендована только в специализированных онкологических учреждениях, где имеются квалифицированные морфологи.

Важным с практической точки зрения является установление показаний для выполнения лимфаденэктомии. При подозрении или метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов необходимость выполнения подобных вмешательств не вызывает сомнений.

Что касается выполнения профилактических лимфаденэктомий, то отношение к ним остается неоднозначным. Несколько рандомизированных исследований, посвященных оценке целесообразности выполнения профилактических лимфаденэктомий и их влияния на выживаемость, показали,

что улучшения последней не наблюдалось. В связи с этим в настоящее время в большинстве стран профилактическая лимфаденэктомия при меланоме кожи не производится.

В последние десятилетия известную популярность для диагностики ранних метастазов меланомы кожи в регионарных лимфатических узлах приобрела биопсия сигнального лимфатического узла, предложенная в 90-е годы прошлого столетия. Сигнальный лимфатический узел, или SLN (от англ. Sentinel Lymph Node), – первый узел в лимфатическом бассейне, через который происходит отток лимфы от опухоли. Принято считать, что если в сигнальном лимфатическом узле нет опухолевых эмболов, то и другие лимфатические узлы данного бассейна не поражены. Стало быть, выявление метастазов в сигнальном лимфатическом узле с последующим выполнением лимфаденэктомии позволит удалять метастазы меланомы кожи на более ранней стадии заболевания. В последующем, после проведения рандомизированных исследований, оказалось, что выполнение сентинельной биопсии не улучшает общую выживаемость пациентов и не может быть рекомендовано в повседневной клинической практике. В настоящее время сентинельная биопсия широко применяется для стадирования меланомы кожи [5].

Таким образом, клинические проявления меланомы кожи носят весьма разнообразный характер. Течение меланомы во многом определяется клинической формой опухоли, и её следует учитывать при диагностике и планировании лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н., Рабен А.С., Яворский В.В. Пигментные невусы и новообразования кожи. М., 1976, 176 с.
2. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи (диагностика, клиника, прогноз заболевания). Часть 2. СПб., «Наука», 1996, 280 с.
3. TNM классификация злокачественных опухолей (Международный Противораковый Союз). 6-е изд. Под ред. Н.Н. Блинова. 2003, с. 126-129.
4. Барчук А.С. Хирургическое лечение меланом. Практическая онкология. 2001, № 4 (8), с.30-36.
5. Eggermont A.M.M. New and management of malignant melanoma. European Journal of Cancer. Supplements. 2005, v. 3, No 3, p. 454.

Статья поступила 28.02.2012 г., принята к печати 20.04.2012 г.

Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

PIGMENTED NEVI AND MELANOMA OF THE SKIN

Manikhas G.M., Martynyuk V.V.

State Healthcare Institution «Municipal clinical oncological clinic», Saint Petersburg, Russian Federation

Key words: nevi of the skin, clinical forms of melanoma, diagnosis, principles of surgical treatment

During the last decades melanoma of the skin is no longer a rare tumor. This tumor is characterized by an aggressive course and high potential for development of lymph – and hematogenous metastasis. Developing in most cases out of pigmented nevi, melanoma of skin manifests various clinical forms which have different course and prognosis. The lecture reviews current approaches in the diagnosis of melanoma as well as the principles of surgical treatment of this tumor