

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Ю.Е. Демидчик, Л.Г. Барабанов, А.Л. Барабанов

МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ, МЕЛАНОМА И НЕОПУХОЛЕВЫЕ ПИГМЕНТАЦИИ КОЖИ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2012

УДК 616.5-006.5.81-03

ББК 55.83+55.6_я73

Д 30

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 5 от 04.07. 2012г.

Авторы:

ректор БелМАПО, профессор, д.м.н., член-корреспондент НАН Беларуси Демидчик Ю.Е.,
заведующий кафедрой дерматовенерологии, доктор. мед наук, проф. Барабанов Л.Г.,
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней
БГМУ А.Л.Барабанов

Рецензенты:

Хворик Д.Ф. – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой дерматовенерологии Гродненского государственного медицинского университета
кафедра онкологии БГМУ

Демидчик Ю.Е.

Д 30

Меланоцитарные невусы, меланома и неопухолевые пигментации кожи: уч.-метод. пособие /Ю.Е. Демидчик, Л.Г. Барабанов, А.Л. Барабанов.- Минск: БелМАПО, 2012.-20с.

ISBN 978-985-499-597-7

Учебно – методическое пособие освещает вопросы клиники, диагностики и лечения пигментных новообразований кожи.

Материал предназначен для слушателей курсов переподготовки и повышения квалификации БелМАПО, врачей-дерматологов и онкологов.

УДК 616.5-006.5.81-03

ББК 55.83+55.6_я73

ISBN 978-985-499-597-7

© Демидчик Ю.Е., Барабанов Л.Г.,
Барабанов А.Л., 2012
© Оформление БелМАПО, 2012.

МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ

Доброкачественные поражения кожи, относящиеся к порокам развития меланинообразующих элементов – эпидермальных и дермальных меланоцитов, синтезирующих пигмент меланин, защищающий кожу от ультрафиолетовых лучей. Они могут быть врожденные, но чаще возникают после рождения. Их количество и размер увеличиваются до 18-летнего возраста, а затем уменьшаются. Быстро растущие невусы у детей и растущие после 18 лет должны особенно настораживать.

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ

- I. Эпидермального меланоцитарного происхождения.
 - A. Три основных типа:
 - 1. Интраэпидермальный (пограничный).
 - 2. Интрадермальный.
 - 3. Сложный.
 - B. Три особых типа.
 - 1. Веретеночлесточный.
 - 2. Из баллонообразных клеток.
 - 3. Гало-невус.
- II. Дермального меланоцитарного происхождения.
 - A. Монгольское пятно.
 - B. Невус Оты.
 - B. Невус Ито.
 - Г. Голубые невусы.
- III. Смешанного дермального и эпидермального происхождения. (комбинированные)
- IV. Меланоцитарные невусы – предшественники меланомы
 - A. Врожденный невус.
 - B. Диспластический невус. Рецидивирующий меланоцитарный невус.
- VI. Глубоко пенетрирующий невус.

Существуют и другие классификации меланоцитарных невусов. В практическом отношении наиболее приемлема классификация Н.Н.Трапезникова, согласно которой выделяют две основные группы:

1. Меланомонеопасные невусы и некоторые неневоидные образования кожи.

2. Меланоопасные невусы и поражения кожи.

К группе меланомонеопасных невусов и неневоидных образований кожи относят:

- внутридермальный пигментный невус (обыкновенное родимое пятно),

- фиброэпителиальный невус,
- папилломатозный и веррукозный невус (в том числе волосяной),
- монгольское пятно,
- галонувус
- некоторые другие заболевания кожи(себорейная кератома, гемангиома, телеангиэктатическая гранулема, лентикулярная дерматофиброма, гистиоцитомы).

В группу меланомоопасных невусов включают:

- пограничный пигментный невус,
- синий невус,
- невус Оты,
- гигантский пигментный невус,
- ограниченный предопухольный меланоз Дюбрея.

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ

1. **Пограничный невус** – проявляется пятном, реже папулой, округлой или овальной формы, с гладкой поверхностью, лишенной волос, равномерно пигментированной от желтоватого до коричневого цвета. Диаметр в среднем около 1 см, но может достигать 4-5 см. Элементы этого невуса беспорядочно разбросаны в области туловища, конечностей, лица, иногда локализуются на ладонях и подошвах. В пубертатный период пограничный невус может превращаться в сложный. Невус в области ладоней и подошв, половых органов является меланомоопасным.

К пограничному невусу также относят **рассыпанный невус**, проявляющийся светло – коричневым пятном с множеством мелких с булавочную головку более пигментированных пятен или узелков на его поверхности и **кокардиформный невус** напоминающий мишень, состоящую из центрального невуса (обычно пограничного или сложного), промежуточной непигментированной зоны, не содержащей пигментных клеток, и пигментированного периферического ободка из погранично расположенных гнезд невусных клеток без атипии.

2. **Сложный невус** – выглядит как пигментированная папула, иногда с папилломатозом, до 1 см в диаметре. Невусные клетки при гистологическом исследовании располагаются как в эпидермисе, так и в дерме.

3. **Внутридермальный невус** – Обычно располагается на лице. Клинически это куполообразное или папилломатозное образование с выраженной ножкой, реже в форме ежевичной ягоды или в виде моллюсковидного узла на широком основании. Цвет от светло-коричневого до черного, но может быть красноватым или белесоватым. Иногда образование полупрозрачное.

ОСОБЫЕ ТИПЫ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ.

1. Веретенноклеточный невус

А) Невус Спитц – встречается у детей и подростков, но может появиться и в зрелом возрасте. Это солитарный полушаровидный плотный узел в области лица розового или красно-коричневого цвета, с гладкой или бородавчатой поверхностью. После появления быстро увеличивается в размере. Существует много лет, но может спонтанно исчезнуть.

При гистологическом исследовании является сложным невусом с выраженным внутридермальным компонентом. Характерный гистологический признак – наличие эозинофильных скоплений – телец Камино, расположенных на границе эпидермиса или в верхних отделах дермы, которые в действительности представляют собой фрагменты базальной мембраны. В нижних отделах дермы – лимфо- и плазмоцитарная инфильтрация. **Б) Невус Рида** – пигментированный веретенноклеточный невус в виде равномерно окрашенной черной или сине-черной папулы или бляшки с гладкими четкими краями. Классическая локализация на бедре или ноге у женщин. В отличие от меланомы имеет симметричную форму и равномерную окраску.

2. Невус из баллонообразных клеток – очень редкая форма, не имеющая клинических особенностей. Выглядит как коричневое пятно или папула с желтым ободком.

Характерна гистологическая картина. Невусные клетки имеют светлую пенистую цитоплазму. Они больше обычных клеток в 10 раз.

3. Гало-невус – пигментный невус с периферической зоной депигментации. Бывает врожденным, но чаще возникает у подростков и беременных. Считают, что в его развитии играют роль аутоиммунные реакции. В центре расположен коричневый узелок округлой или овальной формы диаметром 2 – 5 мм, ширина периферической зоны депигментации в 2-3 раза больше, чем узелок.

МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ ДЕРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

А. Монгольское пятно – присутствует с рождения у 80% детей негроидной и монголоидной рас, тогда как у европейцев – не более чем у 1%. Это хорошо отграниченное округлое или овальное пятно в пояснично-крестцовой области, имеющее равномерную тусклую серовато-синюшную или коричневую окраску. Диаметр может достигать 5-10 см. Может исчезнуть к 13 годам.

Б. Невус Оты – не исчезающая с возрастом пигментация склер и кожи вокруг глаза, обусловленная скоплением меланоцитов в дерме, в зоне иннервации тройничного нерва. Иногда сопровождается пятнистым поражением конъюнктивы.

В. Невус Ито – локализуется в надключичной области, на боковых поверхностях шеи, в области лопатки и дельтовидных мышц.

Г. Голубой невус

1) **Простой голубой невус** – проявляется солитарным узелком диаметром до 1 см, цвет которого варьирует от светлого до черного с голубоватым оттенком. Поверхность узла гладкая, лишена волос, консистенция – плотно-эластическая. Располагается чаще на лице, верхних конечностях, шее, реже – на туловище. Может располагаться в слизистой оболочке полости рта, влагалища и шейки матки.

2) **Клеточный голубой невус** – имеет крупные размеры (до 3 см) и выраженную пигментацию. Образование представлено узлом синего цвета с гладкой или неровной поверхностью. Почти 50% невуса локализуется на ягодицах и в пояснично-крестцовой области, реже – на тыле стоп и кистей.

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ МЕЛАНОЦИТАРНЫЙ НЕВУС – обычно находят при неполном удалении дермального или сложного невуса. Образование быстро персистирует и уже через несколько недель после удаления превышает прежние размеры. Рецидивы меланомы развиваются гораздо позднее (спустя месяцы и годы).

ГЛУБОКО ПЕНЕТРИРУЮЩИЙ НЕВУС – наиболее часто локализуется на голове, шее и в области лопаток. Образование представлено пигментированной папулой или узлом. Обычно диагностируется голубой или клеточный голубой невус. Гистологически очень похож на меланому, однако нет клеточной атипии, низкая митотическая активность, рассеянность опухолевых гнезд в периферических отделах опухоли.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НЕВУСОВ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО И ДЕРМАЛЬНОГО МЕЛАНОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

1. Косметические (по желанию пациента, что позволяет провести гистологическое исследование после удаления и выявить гистологические признаки дисплазии). Принцип Чиссова: «Лучше удалить доброкачественное образование, чем оставить без лечения раннюю меланому».
2. Наличие постоянного раздражения.
3. Локализация в местах, плохо доступных для самоконтроля (волосистая часть головы, промежность), особенно – в случаях интенсивной пигментации.
4. Наличие в личном или семейном анамнезе диспластического невуса или меланомы

5. Наличие меланомоопасных невусов – клеточного голубого невуса, невуса Оты, невуса Ито, диспластического или врожденного рассыпного невуса, большого количества выступающих над кожей невусов особенно при наличии в анамнезе меланомы или индуцированных солнцем веснушек.
6. Наличие невусов с особой локализацией: врожденных невусов в области акральных участков и слизистых оболочек, в области ногтевого ложа и конъюнктивы.
7. Симптомы активизации пигментных невусов.

СИМПТОМЫ АКТИВИЗАЦИИ ПИГМЕНТНЫХ НЕВУСОВ

1. Быстрый рост невуса, который в течение ряда лет оставался неизменным или увеличивался пропорционально поверхности тела.
 2. Увеличение площади или высоты образования.
 3. Асимметричное увеличение одного из участков невуса. Образование «псевдоподий».
 4. Усиление пигментации невуса, особенно если она неравномерная.
 5. Просветление одного из участков невуса или местная регрессия.
 6. Появление пигментного венчика или розового ободка.
 7. Появление ощущения невуса (зуд, жжение, стягивание кожи, покалывание, боль).
 8. Возникновение папилломатозных выростов, трещин, эрозирования, кровоточивости.
 9. Появление мелких элементов вокруг невуса (отсевы, сателлиты).
 10. Выпадение волос с поверхности невуса.
 11. Увеличение регионарных лимфатических узлов.
 12. Меланурия.
- Растущие меланоцитарные невусы необходимо наблюдать 1 раз в 3 месяца.

МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ – ПРЕДШЕСТВЕННИКИ МЕЛАНОМЫ

А. ВРОЖДЕННЫЕ МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ

Возникают у 1% новорожденных и являются потенциальными предшественниками меланомы. Могут быть представлены пятнистыми, папулезными, бородавчатыми или узловыми элементами. По размеру делят на:

- **маленькие** (до 1,5 см),
- **средние** – от 1,5 до 20 см
- **гигантские** – более 20 см в диаметре.

Тактика врача при врожденных меланоцитарных невусах

1. Все врожденные меланоцитарные невусы должны быть фотодокументированы с целью последующего наблюдения за ними как врачами, так и родителями. Редкие случаи злокачественных перерождений даже мелких меланоцитарных невусов до пубертата все же возможны.
2. Атипично выглядящие меланоцитарные невусы должны удаляться немедленно.
3. Профилактическое иссечение меланоцитарных невусов лучше проводить до 8, максимум 12, лет (до пубертата меланоциты дремлют), поскольку после этого возрастает риск развития меланомы.
4. Доброкачественные по визуальной картине невусы при которых требуется оперативное вмешательство с общей анестезией, лучше удалять после 10 лет (риск наркоза в младшем возрасте).
5. Иметь информацию о частоте врожденных меланоцитарных невусов у членов семьи и меланоме в семейном и личном анамнезе.

Б. ДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ МЕЛАНОЦИТАРНЫЙ НЕВУС

Это приобретенный меланоцитарный невус, являющийся предшественником меланомы. В отличие от приобретенных меланоцитарных невусов он возникает позже – незадолго до полового созревания. Новые элементы невуса могут появляться до самой старости. Может быть sporadическим и семейным, передающимся по аутосомно-доминантному типу. В последнем случае заболевание называют синдромом диспластических невусов. Его элементы трансформируются в меланому в 100% случаев.

Диспластические меланоцитарные невусы бывают множественными, крупными (диаметром более 5 см), имеют неравномерную пеструю пигментацию. Границы их нечеткие, неправильные. В основании невусов имеется зона гиперемии. Излюбленная локализация – спина, нижние конечности, грудная клетка, ягодицы, половые органы, т.е участки кожи, закрытые для инсоляции. При наличии клинических признаков говорят о «клинически атипичном невусе», так как клинические и гистологические признаки дисплазии не всегда сопряжены.

Тактика врача при диспластических невусах

Подлежат удалению диспластические меланоцитарные невусы при наличии клинических признаков трансформации в меланому, вновь появившиеся, а также ранее существовавшие, но изменившие свою клиническую картину.

Профилактически можно удалить единичные диспластические невусы.

Множественные диспластические элементы профилактическому удалению не подлежат.

Удаляют лишь сложные для самоконтроля элементы (в области волосяной части головы или промежности).

Лечение меланомонеопасных невусов и некоторых неневоидных образований кожи

Лечение этих заболеваний может быть разнообразным. Применяют хирургическое, электрохирургическое, лазерное лечение, криодеструкцию, химиодеструкцию, дермабразию и другие методы. Оптимальной границей при хирургическом иссечении является расстояние в 0,2 – 0,3 см от невуса на туловище и 0,1-0,2 см на пальцах, лице, шее. Подход к использованию различных методов должен быть индивидуальным, поскольку не во всех случаях обязательно удаление образования.

Лечебная тактика при меланоопасных невусах и поражениях кожи

Единственный правильный метод лечения пограничного пигментного и синего невуса – хирургическое иссечение образования вместе с окружающей кожей и подкожной клетчаткой. При расположении невусов на туловище и конечностях (кроме пальцев) разрез проводят, отступая во все стороны от краев на 0,5-1,0 см. Расположение невусов на пальцах, ухе, лице допускает сокращение этого расстояния до 0,2-0,3 см. Гистологическое исследование удаленного препарата является обязательным. Если больной отказывается от оперативного лечения – обязательно наблюдение в динамике. Больным необходимо избегать травм, инсоляции и самолечения.

При невусе Оты больные находятся под постоянным диспансерным наблюдением (обследование каждые 3 месяца). Хирургическое вмешательство, как правило, не показано.

При гигантском волосяном пигментном невусе применяют широкое иссечение образования с последующей пластикой.

При предопухоловом меланозе Дюбрея используют преимущественно хирургическое иссечение пораженного участка вместе с подкожной клетчаткой и подлежащей фасцией. Разрез делают, отступив от краев очага на 0,5 – 1,0 см, а в местах доступных для широкого иссечения – до 2 см. Часто приходится прибегать к кожной пластике после иссечения.

МЕЛАНОМА

Одна из наиболее непредсказуемых и агрессивных опухолей, которая метастазирует как лимфогенно, так и гематогенно.

Самая высокая заболеваемость меланомой в Австралии и США – 20-40 на 100 тысяч населения. Для Европы этот показатель составляет 5-7: 100 000. В Республике Беларусь ежегодно выявляется около 650 пациентов меланомой кожи. В 2010 г. у 34,2% диагностирована I стадия заболевания, у 48,7% - II стадия. III и IV стадии в 7,7% и 5,0% соответственно. Пятилетние сроки дожития составляют около 75%

Основные клинико-морфологические формы меланомы:

1. Поверхностно распространяющаяся
2. Типа злокачественного лентиго
3. Узловатая
4. Акрально – лентигинозная

КЛИНИЧЕСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ МЕЛАНОМЫ

А. Признаки стадии радиального роста меланомы :

- 1) Меланома не симметрична по своим осям, имеет неровную в виде географической карты конфигурацию или состоит из мелких островов.
- 2) Имеет отчетливые, слегка приподнятые края, хотя они могут быть размытыми, неясными.
- 3) Меланома имеет различную окраску. Черный цвет свидетельствует о накоплении меланина в верхних слоях эпидермиса, черный с синим – о накоплении меланина в дерме. Эритема и шелушение поверхности ассоциируются с воспалением. Классическое сочетание цветов - красный, белый и голубой.
- 4) Крайне редко встречаются меланомы диаметром менее 6 мм. Большинство меланом имеет диаметр более 10 мм.
- 5) Инвазия меланомы предполагает утолщение образования и приподнятость его над уровнем кожи.

Б. Стадия вертикального роста проявляется возвышением пятна над поверхностью кожи и формированием узла.

Самым точным способом диагностики остается гистологический.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МЕЛАНОМЫ

1. Поверхностно-распространяющаяся меланома – составляет 80% всех меланом. Стадия радиального роста проявляется пятном коричневатого

цвета с розовато-серыми или черными вкраплениями, слегка возвышающимся над поверхностью кожи, четкими неправильной формы краями и венчиком гиперемии по периферии. Через несколько месяцев и лет пятно уплотняется, превращается в бляшку с черной глянцевой поверхностью. Иногда в центре происходит исчезновение пигмента, а край становится черным, плотным, серпигинозным.

2. Меланома слизистых оболочек – может протекать бессимптомно или при образовании пигмента выглядит как коричневое пятно неправильной формы, которое в фазе вертикального роста приподнимается над слизистой в виде узла.

3. Меланома типа злокачественного лентиго – встречается в 5-10% случаев меланом. Клинически проявляется предопухолевым меланозом Дюбрея, наблюдавшего это заболевание у женщин, работавших под открытым небом на виноградниках Франции. Локализация – на открытых участках тела, лице, ушах, реже – кистях и стопах. Клинически: пятно коричневого цвета с тусклой дряблой поверхностью, неправильной, напоминающей географическую карту формой, с четкими границами и неравномерной окраской. Иногда имеет вид черных причудливых клякс на коричневом фоне. При малигнизации злокачественное лентиго становится бляшкой с неправильными очертаниями. О переходе злокачественного лентиго в меланому говорит появление на поверхности темно-коричневых и черных участков. Наряду с пестротой окраски границы пятна становятся неровными, волнистыми, фестончатыми, а форма – неправильной. Через несколько лет на поверхности пятна могут возникнуть участки атрофии и окраска становится еще более пестрой. Также наблюдается изменение рельефа и появление зуда.

4. Акрально-лентигинозная меланома – составляет 10% всех меланом. Локализуется на закрытых участках кожи, преимущественно в коже ладонных поверхностей кистей и на подошвах стоп, ногтевом ложе, особенно больших пальцев. При локализации в области ногтевого ложа или матрицы ногтя появляется коричневая продольная линия на ногтевой пластинке. В стадии вертикального роста ногтевая пластинка приподнимается опухолью. Характерны боль, усиление пигментации и увеличение ее площади, продольное расщепление ногтя и дистрофия ногтя, стойкие паронихии. В отличие от подногтевой гематомы пигмент при меланоме распространяется в саму пластинку ногтя, кутикулу или дорсальную поверхность пальца.

5. Злокачественный голубой невус – очень редкая опухоль, развивающаяся на фоне длительно существующего голубого невуса. Узел имеет голубой или черно-синий цвет, диаметр более 3 см, часто изъязвляется.

6. Узловатая меланома – составляет до 15% всех меланом. Клинически представлена округлым или овальным узлом, слабо пигментированным или беспигментным, с четкими границами. Поверхность узловатой меланомы может быть гладкой и блестящей. Иногда бывает гиперкератоз.

7. Необычные формы меланомы:

- а) **Десмоплакическая меланома** выглядит как непигментированное образование на коже, подобное шраму или рубцу без травмы в анамнезе. В вертикальной стадии роста десмоплакическая меланома принимает вид твердого узла также беспигментного или слабо пигментированного.
- б) **Нейротропная меланома.** Вовлекает в процесс нервные стволы. Клинически не отличается от десмоплакической.
- в) **Минимально отклоненная меланома.** Проявляется непигментированными узлами розового или красного цвета, которые напоминают невус Спитца или гемангиому.

ДИАГНОСТИКА МЕЛАНОМЫ.

Основана на клинических, цитологических, гистологических данных, пробы с радиоактивным фосфором.

При клиническом исследовании меланомы были определены клинические и гистологические данные, которые могут предсказать развитие болезни, ее рецидивы и причину смерти. Более точно предсказывает прогноз течения при меланоме I и II стадии комбинация нескольких факторов, чем изолированная особенность болезни.

В качестве прогностических факторов для I и II стадий болезни выделяют клинические и гистологические.

В качестве **клинических факторов прогноза** рассматриваются **анатомическое местоположение первичного очага, пол и возраст пациентов.**

Излюбленная локализация опухоли у женщин - нижние конечности, а у мужчин – кожа туловища. Опухоли конечностей имеют лучший прогноз, чем опухоли головы, шеи и туловища. Опухоли нижней части туловища имеют лучший прогноз, чем опухоли верхней части туловища.

Опухоли высокой степени риска расположены на скальпе, щеках, средней линии туловища, верхней трети бедра, кистях, стопах, в подколенной ямке и на гениталиях.

Прогноз меланомы у женщин лучше, чем у мужчин и отчасти это связано с особенностью локализации.

Также известно, что у женщин в возрасте до 50 лет прогноз лучше, чем у лиц обоих полов старше 50 лет, а у женщин любого возраста и мужчин моложе 50 лет прогноз лучше, чем у мужчин старше 50 лет.

Меланома радиальной стадии роста неспособна к метастазированию и должна быть излечима в 100% случаев. Одна из важных особенностей – гистологическое выявление перехода опухоли в вертикальную стадию роста. На это указывает обнаружение любого количества митозов в опухолевых клетках дермального компонента или наличие в дерме больших групп клеток, чем самые большие группы в эпидермисе.

Одним из важных параметров для определения прогноза Бреслоу был предложен показатель **толщины дермального компонента опухоли.** Величина до 0,75 мм была определена автором как гарант безрецидивного и без-

метастатического выживания больных при длительных сроках наблюдения. Увеличение толщины до 1,5 мм обычно связано с поражением лимфоузлов, а при большем увеличении этого параметра возрастает вероятность гематогенного метастазирования. При увеличении толщины опухоли до 4 мм прогноз резко ухудшается из-за большого риска появления гематогенных и лимфогенных метастазов в ближайшие сроки наблюдения. Таким образом, было выделено 6 групп:

1. Толщина опухоли менее 0,75 мм
2. От 0,76 до 1,5 мм
3. От 1,51 до 2,25 мм
4. 1,5 – 2,25 мм
5. 2,26 – 3,0 мм
6. больше 3 мм

При определении толщины инвазии по Бреслоу пользуются микрометром, установленным в окуляре микроскопа. Производят замер наибольшего вертикального сечения опухоли. Верхней границей этого замера является зернистый слой эпидермиса, а нижней – наиболее глубоко расположенные клетки меланомы в структурах дермы или подкожной клетчатки.

Однако оказалось, что выживаемость пациентов с небольшой толщиной дермального инфильтрата зависит от присутствия вертикальной стадии роста, митотической активности опухоли и иммунологического ответа организма.

Пользуются также уровнями инвазии меланомы в дерму по Кларку.

I уровень – клетки меланомы находятся в пределах эпидермиса.

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

III уровень – клетки меланомы заполняют весь сосочковый слой дермы, но не проникают в сетчатый слой.

IV уровень - инвазия сетчатого слоя дермы.

V уровень – инфильтрация подлежащей жировой клетчатки.

Классификации Бреслоу и Кларка практически аналогичны. Прогностическую значимость определяют один и тот же показатель – толщина опухоли и глубина ее инвазии в дерму. Ценность имеет и показатель **митотической активности**, который представляет количество митозов в дермальном компоненте опухоли в расчете на 1 квадратный миллиметр площади. Митотическая активность выше 6 митозов на 1 мм² считается фактором высокого риска.

Для меланомы рассчитывается специальный **прогностический индекс**, который включает произведение числа митозов на 1 мм² площади на показатель толщины опухоли в миллиметрах. Это более точный показатель, чем отдельные составляющие его переменные.

Прогностическое значение имеют и изъязвления опухоли диаметром более 1 мм.

В меланомах ответная реакция организма представлена лимфоцитами. Опухоли с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией имеют лучший прогноз. Обычно при этом не учитываются лимфоциты, инфильтрирующие строму опухоли, и лимфоциты, связанные с радиальной стадией роста.

Лучший прогноз имеет по сравнению с другими типами меланомы типа злокачественного лентиго.

Меланомы, состоящие из веретенообразных клеток, протекают более благоприятно.

Анеуплоидность, определяемая методом проточной цитометрии, коррелирует с толщиной, уровнем инвазии и изъязвлением и является фактором риска развития рецидива при толщине опухоли от 1,5 до 3 мм. Показано также, что анеуплоидность при маленьких меланомах также связана с высоким риском метастазирования.

Иммуногистохимическое выявление высокого показателя пролиферации Ki-67 и максимальная числовая плотность Ki-67 положительных ядер указывают на склонность к рецидивам.

Наличие в опухоли эстрогеновых рецепторов требует дальнейшего изучения.

Международным Противораковым Союзом (UICC, 2009) предложена стадийная классификация меланомы кожи, основанная на принципах классификации TNM с введением в нее критериев уровня инвазии и толщины опухоли.

Символ **T** отражает размеры первичной опухоли. Однако, в настоящее время дооперационная оценка первичной опухоли при меланомах не производится, так как линейные размеры опухоли не отражают ее биологических особенностей. Вводимый дополнительный символ «**p**» указывает, что стадирование проведено после микроскопического исследования.

По этой классификации для первичной меланомы кожи выделяют следующие категории:

pTis – опухоль расположена в эпидермисе без инвазии собственно дермы – I уровень инвазии по Кларку.

pT0 – первичная опухоль не определяется, хотя могут быть анамнестические указания на существование какое-то время назад метастатической опухоли.

pTx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (включатся срезанные или регрессировавшие меланомы).

pT1a – меланома толщиной 1 мм или менее (уровень инвазии по Кларку II или III без изъязвления)

pT1b – меланома толщиной 1 мм или менее (уровень инвазии по Кларку IV или V с изъязвлением)

pT2a – меланома толщиной более 1 мм, но не превышающая 2 мм, без изъязвления.

pT2b – меланома толщиной более 1 мм, но не превышающая 2 мм, с изъязвлением.

pT3a – меланома толщиной более 2 мм, но не превышающая 4 мм, без изъязвления.

pT3b – меланома толщиной более 2 мм, но не превышающая 4 мм, с изъязвлением.

pT4a – меланома толщиной более 4 мм без изъязвления.

pT4b – меланома толщиной более 4 мм с изъязвлением.

Символ **N** указывает на наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастаз только в одном лимфатическом узле

N1a – клинически не выявляемый (микроскопический) метастаз

N1b – клинически явный (макроскопический метастаз)

N2 – метастазы только в 2-3 лимфатических узлах, транзиторные метастазы (располагаются в коже или подкожной клетчатке на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, но не далее уровня регионарных лимфатических узлов) или сателлиты (опухолевые гнезда или узлы в пределах 2 см от первичной опухоли).

N2a – клинически не выявляемые (микроскопические) метастазы.

N2b – клинически явные (макроскопические метастазы)

N2c – сателлиты или транзиторные метастазы без поражения регионарных лимфатических узлов.

N3 – метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах или конгломерат метастатических регионарных узлов или транзиторные метастазы или сателлиты с метастазами в регионарном лимфатическом узле(ах).

Категория **M** – показатель отдаленного метастазирования.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1a – метастазы в коже, подкожной клетчатке или лимфатических узлах за пределом регионарной зоны.

M1b – метастазы в легком

M1c – метастазы в других висцеральных органах или отдаленные метастазы любых локализаций в сочетании с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.

Группировка категорий TNM позволяет получить интегральный показатель оценки степени распространения – стадию заболевания:

Стадия 0 – pTisN0M0

Стадия I – pT1N0M0

Стадия IA – pT1aN0M0

Стадия IB – pT1bN0M0, pT2aN0M0

Стадия IIA – pT2bN0M0, pT3aN0M0
 Стадия IIB – pT3bN0M0, pT4aN0M0
 Стадия IIC – pT4bN0M0
 Стадия III – любая pT,N1-3M0
 Стадия IIIA – pT1a-4aN1a,2aM0
 Стадия IIIB – pT1a-4aN1b,2b,2cM0, pT1b-4bN1a,2a,2cM0, pT1b-4bN1a,2a,2cM0
 Стадия IIIC – pT1b-4bN1b,2bM0 или любая pT,N3M0
 Стадия IV – любая T, любая N, M1

Пациенты с первичными поражениями менее 0,76 мм имеют самый низкий риск прогрессирования заболевания, хотя он остается даже по прошествии более 10 лет после установления диагноза. 67% всех случаев рецидива меланомы диагностируются в первые 24, а 81% в пределах 36 месяцев после постановки диагноза.

Первая зона метастазирования 50% меланом – регионарные лимфатические узлы. Наиболее частой причиной смерти являются метастазы в мозге и легких (59% случаев).

Дерматоскопическая диагностика пигментных новообразований кожи

В диагностике пигментных новообразований кожи все большее место занимает неинвазивный визуальный метод исследования морфологических характеристик кожи при помощи дерматоскопа, позволяющего увеличить изображение в 40 раз и распознать внутрикожно расположенные пигментные, сосудистые, дискератотические и рубцовые изменения. Чувствительность дерматоскопии при диагностике пигментных невусов и меланом кожи достигает 92-93%.

При дерматоскопии подлежат анализу следующие морфологические структуры:

1.Пигментные узелки - округлые или овальные структуры светло- или темно коричневого цвета. Если узелки расположены беспорядочно на пигментированном фоне и визуализируются как красновато - беловатые сгустки можно думать о наличии меланомы.

2.Пигментные точки. Появляются в местах группировки сильно пигментированных клеток. Красновато-коричневые или серо-белые точки характерны для меланом в стадии регресса.

3.Появление разветвлений или полосок говорит о нарушениях пигментной сети и соответствует остаткам пигментированных гребешков эпидермиса, являющихся мостиками между гнездами меланоцитарных клеток.

4.Ороговевшие псевдокисты выглядят в виде кружков беловатого цвета. Присутствуют при себорейном кератозе и папилломатозных меланоцитарных невусах.

5.Псевдофолликулярные отверстия. Соответствуют устьям сальных желез. Встречаются в тех же случаях, что и ороговевшие псевдокисты.

6.Васкуляризованные структуры. Красноватые островки пролиферации и увеличения зон васкуляризации в сосочковом слое дермы. Типичны для ангиом и ангиокератом.

7.Структуры в форме кленового листа. Серо - коричневые или темно-серые образования, имеющие вид отпечатка ладони или кленового листа. Типичны для базально-клеточного рака кожи.

8.Структуры серо-голубого цвета. Характерны для голубых невусов.

Для дифференциации доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований используют помимо морфологических структур дерматоскопические шкалы.

Трехбалльная шкала оценивает такие параметры как асимметрия цвета или структуры относительно одной или двух перпендикулярных осей, наличие атипичной пигментной сети (пигментная сеть с беспорядочно расположенными утолщенными линиями), наличие бело-голубых структур в виде бело-голубоватой вуали со структурами в виде регресса.

Алгоритм Ардженциано, включающий 7 морфологических критериев: атипичную пигментную сеть с неодинаковыми ячейками и толстыми стенками, сине-белую вуаль в виде бесструктурных участков синевато-белого цвета, атипичные сосуды (неровные линейные или точечные сосуды в участках регресса), нетипичные полосы (псевдоподы и радиальная лучистость), неравномерные точки и гранулы, неравномерные пятна, участки регресса.

Алгоритм Мензиса. В пользу меланомы свидетельствуют асимметрия образования, разнородная окраска, множественные коричневые точки, периферические крупинки, полосы, молочный покров, густая сеть и множество цветов.

Алгоритм Штольца (правило ABCD). О меланоме необходимо думать при выявлении асимметрии образования (A- asymmetry асимметрия), неровных границ (B- border, граница), полихромии (C –color , цвет), структурные различия (D- differential structure, дифференцированные структуры).

ЛЕЧЕНИЕ

В число методов лечения меланомы входят: хирургический, комбинированный, лучевой, комплексный, лекарственный, био- и иммунологический, многокомпонентный. Выбор метода определяется стадией опухолевого процесса, особенностями его течения, локализацией первичного очага, общим статусом пациента.

Для лечения запущенных форм применяется гипертермия и фотодинамическая терапия.

НЕОПУХОЛЕВЫЕ ПИГМЕНТАЦИИ

I. ВЕСНУШКИ – желтые или коричневые пятна неправильной формы, располагающиеся на участках, подверженных воздействию солнечных лучей.

Пролиферации меланоцитов в коже при этом не наблюдается. Причиной пигментации считается врожденное свойство кожи в области пигментации к более высокой, чем окружающей кожи, способности синтеза меланина.

II. ЛЕНТИГО – пигментные пятна, образованные вследствие пролиферации меланоцитов. Цвет их от желто-коричневых до черных, диаметр от 1,5 до 3 см. Они имеют округлую форму и в отличие от веснушек появляются на коже независимо от солнечного воздействия. Множественные лентиго расцениваются как лентигиноз. Оно может ассоциироваться с системными заболеваниями (LEOPARD-, LAMB- синдромы, синдром Кейпюта-Римойна-Конигсмарка, синдром Пейтца-Егерса-Турена, синдром Кронкхайта – Канада).

Формы лентиго:

А) Простое или юношеское – проявляется светло- или темно-коричневыми пятнами с четкими границами, которые могут располагаться на любом участке кожи или слизистых оболочек. Элементы появляются в течение первого десятилетия жизни вне связи с солнечным облучением.

Б) Старческое лентиго - представлено плоскими пигментными пятнами, возникающими на фоне или в результате солнечного ожога. Они крупнее элементов юношеского лентиго и достигают в диаметре 1 см. Появляются на открытых участках кожи. Излюбленная локализация – лицо и верхние конечности.

В) Ретикулярное меланотическое лентиго - появляется на туловище или спине в виде неправильной формы темно-коричневых сетчатых пятен, напоминающих чернильные кляксы.

Г) Лентигиноз слизистых оболочек – проявляется множественными песочного цвета с неравномерной пигментацией пятнами на слизистой оболочке рта, губ и половых органов (генитальный лентигиноз).

Д) ПУВА-лентиго – проявляется мелкими пятнами с неравномерной пигментацией, напоминающими веснушки или ретикулярное меланотическое лентиго у лиц, получавших ПУВА-терапию.

Лентигиноз, ассоциированный с системными заболеваниями:

1. Лентигиноз системный врожденный (синдром Мойнахена, LEOPARD-синдром) – проявляется сотнями лентиго диаметром до 0,5 см, которые располагаются на шее, верхней части груди, но могут поражать все участки кожи, включая волосистую часть головы, половые органы, ладони, подошвы, слизистую рта, конъюнктиву глаза. Многие больные умирают в детстве от констриктивной кардиомиопатии.

Аббревиатура LEOPARD означает:

- L – лентиго
- E – электрокардиографические изменения
- O – окулярные изменения (гипертелоризм)
- P – пульмонарной артерии стеноз
- A – аномальные гениталии (патология гениталий)
- R – ретардацию роста (отставание в росте)
- D – глухоту (по английски «deafness»).

2. Синдром Кейпюта-Римойна-Конигсмарка – системный лентигиноз, который сочетается с врожденной глухотой, пороками сердца, расщеплением задних отростков нижних грудных и верхних поясничных позвонков, частичной синдактилией.

3. LAMB-синдром – веснушки, атриальная миксома, миксоидные нейрофибромы, голубые невусы. В отличие от синдрома Майнихена поражает слизистые оболочки.

4. Синдром Кронкхайта-Канада – лентиго темно- или светлоромичневого цвета на коже конечностей (включая ладони и подошвы), лице, ассоциирующиеся с полипами желудочно-кишечного тракта (от слизистой полости рта до прямой кишки). Больные жалуются на боли в области живота, диарею, снижение массы тела. Нередки алопеция и дистрофия ногтей.

5. Лентигиноз центролицевой дизрафический – высыпания типа лентиго появляются на первом году жизни в центральной части лица: на лбу, переносице, носу, реже - на губах и шее Слизистые оболочки не поражаются. Сочетается с дизрафическим статусом (готическое небо, деформации черепа, отсутствие резцов, вдавленная грудь), психоневрологическими нарушениями (умственная отсталость, эпилептиформные судороги, энурез), выраженным гипертрихозом.

6. Периорифициальный лентигиноз (синдром Пейтца-Егерса-Турена) – наследуется аутосомно-доминантно. Слизисто-кожная пигментация сочетается с полипозом тонкой кишки, а также гамартоидными и злокачественными опухолями внекишечной локализации. Множественные лентиго существуют при рождении или появляются с раннем детстве. Почти всегда поражается слизистая полости рта. Лентиго располагаются на губах, носу, веках, в области заднего прохода, ногтевого ложе, на дорсальных и вентральных поверхностях кистей и стоп.

7. Синдром МакКюна-Олбрайта (наследственная остеодистрофия) – характеризуется триадой симптомов: пигментными изменениями, фиброзным остеитом и эндокринными дисфункциями (преждевременное половое

созревание у девушек). Кожные проявления – пятна кофе с молоком появляются с рождения или сразу после него. В отличие от пятен при нейрофиброматозе их меньше, они больше по размеру и имеют неправильные очертания. Часто располагаются по линиям Блашко (затылок, волосистая часть головы, задняя поверхность шеи, туловище, ягодицы, крестец). Встречаются эпидермальные невусы и кожные миксомы. Типичны симптомы гипопаратиреоза, связанные с нечувствительностью тканей к паратгормону. У больных низкий рост, короткая шея, круглое лицо, укорочены IV и V плюсневые или пястные кости, задержка умственного развития. Нарушения минерального обмена проявляются гипокальциемией, гиперфосфатемией, тетанией, спазмом мышц, изменениями скелета, задержкой прорезывания зубов, гипоплазией эмали, эктопическими кальцификатами.

8. Аксиллярные веснушки – одни из признаков нейрофиброматоза. Элементы, напоминающие веснушки, располагаются в подмышечных и паховых областях, но цвет их не меняется в зависимости от интенсивности солнечного облучения.

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕНТИГО:

- Простое или юношеское лентиги не лечат.
- Атипичные разновидности простого лентиги иссекают в пределах не менее 3 мм в сторону здоровых тканей.
- При старческом лентиги проводится криотерапия, лазеротерапия, на ранних стадиях – отбеливающие кремы.
- При пятнах типа «кофе с молоком» лечение не проводится. При редкой их локализации на лице – декоративная косметика.

Учебное издание

Демидчик Юрий Евгеньевич
Барабанов Леонид Геннадьевич
Барабанов Андрей Леонидович

**МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ НЕВУСЫ, МЕЛАНОМА И
НЕОПУХОЛЕВЫЕ ПИГМЕНТАЦИИ КОЖИ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Ю.Е. Демидчик

Подписано в печать 04. 07. 2012. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,31. Уч.- изд. л. 0,9561. Тираж 100 экз. Заказ 212.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул.П. Бровки, 3.

