

Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи

В.Г. Лемехов, проф.

... широкое использование скрининга благоприятно отразится на ранней диагностике меланомы кожи и будет способствовать улучшению результатов лечения этого опасного заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Меланома кожи еще 30–40 лет назад была сравнительно редким заболеванием в большинстве стран мира. Однако за истекшее время частота возникновения этой болезни значительно увеличилась и продолжает неуклонно возрастать. Среднегодовой темп прироста заболеваемости этой опухолью в мире составляет около 5% (в США – 4%, в России – 3,9%) и может считаться одним из самых высоких среди всех злокачественных опухолей, кроме рака легкого.

В настоящее время меланома стала представлять реальную угрозу для значительного числа людей. Так, если в США в 1984 г. было выявлено 18 000 больных меланомой кожи и 5500 человек умерли от нее, то в 1994 г. эти цифры возросли до 32 000 и 8 000 человек соответственно.

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

В России ежегодно меланомой кожи заболевают свыше 5700 человек и более 2200 человек умирают от нее. В 1998 г. стандартизованный показатель заболеваемости меланомой кожи у мужчин был 2,9‰, у женщин – 3,2‰. За 10 лет (1989–1998) прирост данного показателя у мужчин составил 45%, у женщин – 41 %, при среднегодовом темпе прироста 4,2% и 3,5% соответственно [7]. Стандартизованный показатель смертности от меланомы кожи у мужчин стал 1,2‰, у женщин – 1,1‰.

По данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, в 1996 г. удельный вес мужчин, страдающих меланомой кожи, среди всех больных злокачественными опухолями составил 1,4%, женщин – 1,8% (в 1990 г. он составлял по 0,9% у тех и других). За 15-летний период (с 1980 по 1995 г.) стандартизованный показатель заболеваемости меланомой кожи увеличился у мужчин с 2,1‰ до 3,2‰ (в 1,5 раза), у женщин – с 2,9‰ до 5,2‰ (в 1,8 раза) [5]. Эти показатели практически полностью совпадают с общероссийскими.

В онкологических учреждениях России в 1998 г. лечились 38 855 больных меланомой кожи, из них 5 и более лет пережили 19 950 (51,3%). Из числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом 33,5% имели позднюю (III–IV) стадию меланомы, и половина из них не пережили одного года.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

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

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

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

При построении этиологической модели меланомы был выделен ряд причинных факторов, которые или вызывают злокачественное превращение меланоцитов, или способствуют этому. Обычно их называют факторами риска и подразделяют на экзогенные, находящиеся в окружающем нас мире, и эндогенные, порожденные самим организмом человека. Конечно, подобное разделение в определенной мере является условным, поскольку существование любого живого организма невозможно без постоянного взаимодействия с окружающей средой. Поэтому при возникновении и развитии меланомы кожи, впрочем, как и многих других опухолей, имеет место сочетанное воздействие на человека повреждающих факторов.

ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Данная группа факторов риска представлена физическими, химическими и биологическими агентами окружающей среды, обладающими непосредственным, прямым воздействием на кожу.

ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА:

- Ультрафиолетовое (УФ) излучение солнца.
- Ионизирующая радиация.
- Электромагнитное излучение.
- Флюоресцентное освещение.
- Хроническая травматизация кожи.

Ультрафиолетовая (УФ) часть солнечного спектра в настоящее время является, по общему признанию, одним из существенных факторов риска возникновения злокачественных опухолей кожи. Считается, что УФ-излучение вызывает мутации туморсупрессорных генов p53, p16 и p15. Его канцерогенное влияние с особой очевидностью прослеживается при базалиомах и плоскоклеточном раке кожи, которые, как это хорошо

известно, обычно развиваются на открытых, наиболее подвергаемых инсоляции областях тела человека. У больных меланомой отмеченная закономерность прослеживается не столь отчетливо, исключая, быть может, более частое поражение кожи голени у женщин, т. е. именно той части тела, которая оказывается наименее защищенной от солнца.

В отличие от рака для меланом является более характерным возникновение на коже тех анатомических областей, которые обычно закрыты одеждой. Данное несоответствие объясняется тем, что существующая причинная связь между УФ-излучением и развитием меланомы более сложна и имеет некоторые особенности. Как оказалось, риск заболевания меланомой находится в прямой зависимости не только от длительности, но и от интенсивности солнечного воздействия. Даже относительно кратковременное, но сильное УФ-излучение может обеспечить высокий канцерогенный эффект. В этой связи становится понятным, почему меланома нередко возникает у людей, которые по различным обстоятельствам большую часть жизни находятся в помещении, а свой отдых предпочитают проводить на пляже под открытым солнцем, и что особенно опасно, в южных и экваториальных странах.

В последние годы в литературе подчеркивается высокая опасность солнечных ожогов кожи как причинного фактора меланомы. При этом даже те из них, которые были получены в детском, подростковом и юношеском возрасте могут сыграть роковую роль в развитии опухоли в последующие годы.

Наблюдаемое в наши дни техногенное разрушение озонового слоя атмосферы, который защищает нас от чрезмерно интенсивного УФ-излучения солнца, появление так называемых «озоновых дыр» в стратосфере еще более увеличивает канцерогенный эффект инсоляции.

Ионизирующая радиация, обладая выраженными мутагенными свойствами, является универсальным фактором канцерогенеза многих опухолей, включая меланому. По данным D. Austin, P. Reynolds [9], в исследовании по методу «случай-контроль» относительный риск развития этой опухоли у работающих с радиоактивными материалами составил 3,4, а у занятых в ядерных испытаниях на полигоне в Тихом океане был еще выше – 4,5. В собранных этими авторами данных литературы среди лиц, имевших профессиональные контакты с ионизирующей радиацией, относительный риск смертности от меланомы также оказался выше, чем в общей популяции и колебался в пределах 2,4–5,0.

Электромагнитное излучение оказывает определенное неблагоприятное воздействие на организм человека. Это прослеживается в некоторых профессиональных группах. Так, по имеющимся сведениям, относительный риск развития меланомы среди работников электронной промышленности составляет 1,4, среди лиц, занятых в телекоммуникационной индустрии – 2,6.

Оценка флюоресцентного освещения как фактора риска развития меланомы носит противоречивый характер. Тем не менее, в специально проведенном исследовании J. Elwood [11] установил статистически достоверное увеличение относительного риска развития опухоли (до 2,6) у лиц, которые 20 лет и более работали в помещениях с флюоресцентным освещением.

Травматизация неизменной кожи, особенно хроническая, создает опасность развития рака кожи. Принято считать, что для возникновения меланомы данный фактор не имеет существенного значения. Описанные единичные наблюдения развития меланомы в послеоперационных рубцах и хронических язвах кожи являются скорее исключением, чем правилом. Тем не менее, в литературе можно встретить упоминание о более частой локализации меланомы у чернокожих африканцев на подошвенной поверхности стоп, чем на коже других частей тела. Это связывают с возможными хроническими повреждениями кожи данной области, особенно у лиц, не использующих обувь.

Более значительным фактором риска развития меланомы признается травматизация невусов. Особо подчеркивается, что опасность представляет как многократное, так и однократное повреждение, которые имеют практически эквивалентное значение [1]. По данным этих исследователей, травма предшествующих невусов является наиболее частым экзогенным фактором риска развития меланомы кожи. Из 976 больных у 563 (57,7%) при опросе авторы получили четкие указания на травмирование пигментного невуса, из которого впоследствии развилась меланома. Вместе с тем, А.П. Шанин [8] отметил травму невуса как возможный пусковой механизм развития меланомы только у 91 (27%) из 337 больных. По сборным данным К.В. Даниель-Бека, А.А. Колобякова [4], данный фактор выявляется с частотой 30–88%. На основании накопленного клинического опыта к настоящему времени сформировалось устойчивое мнение о том, что различные травмы невусов крайне неблагоприятны, поскольку их следствием являются меланомы.

ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Эта группа факторов риска имеет важное значение в основном для тех категорий людей, которые в процессе своей профессиональной деятельности испытывают постоянное воздействие некоторых вредных химических веществ, способствующих развитию меланомы. Так, более частое возникновение меланомы было выявлено у работников нефтехимических, химических (в частности, производящих азотную кислоту), резиноизготавливающих предприятий, а также у лиц, занятых в производстве винилхлорида, поливинилхлорида, пластмасс, бензола, пестицидов [9]. Эти же исследователи приводят сведения о статистически достоверном увеличении смертности от меланомы у работников фармацевтической промышленности, рабочих нефтехимических предприятий, шахтеров, добывающих каменный уголь.

Имеются данные о возможности некоторых красителей для волос активизировать развитие меланомы, поскольку в их составе обнаруживаются ароматические красящие агенты, которые проявляют канцерогенные свойства у экспериментальных животных. Используемые с косметической целью химические (кремы) и механические способы удаления волос не увеличивают риск возникновения меланомы.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Из биологических факторов риска возникновения меланомы кожи наибольшее значение имеют особен-

ности питания, кожные болезни, вирусные инфекции и некоторые лекарственные препараты.

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ

Возможная роль особенностей диеты как причины или, наоборот, защитных факторов развития злокачественных опухолей человека давно находится под пристальным вниманием исследователей. Действительно, к настоящему времени уже получены данные о более частом развитии опухолей некоторых локализаций при высоком уровне потребления жиров животного происхождения и белков, а также при недостаточном питании свежими овощами и фруктами, богатыми витаминами С и А, другими биологически активными веществами, снижающими риск развития рака.

Применительно к меланоме кожи было проведено исследование с использованием сравнительного анализа «случай-контроль» у большой группы больных с гистологически подтвержденным диагнозом [13]. Эти авторы не получили никаких достоверных данных о связи риска развития меланомы с особенностями питания пациентов. Однако в подобно организованном исследовании С. Holman и соавт. [12] показали, что такие выводы являются справедливыми только для больных, имевших меланомы с поверхностно-распространяющимся и неклассифицируемым типом роста. В то же время у больных с нодулярной (узловой) формой роста опухоли был отмечен статистически достоверный более высокий уровень среднего ежедневного потребления белка и животного жира. Приведенные данные позволяют включить выявленные особенности питания в число факторов риска развития меланомы.

Оценка влияния алкоголя на риск развития меланомы неоднозначна. Исследования, посвященные сутубо практической стороне вопроса, связанной с длительностью, объемом и видом потребляемых спиртных напитков, не подтверждают их канцерогенной активности для данной опухоли. Однако в теоретическом отношении подобная опасность не может быть полностью исключена, поскольку алкоголь усиливает образование меланостимулирующего гормона.

Можно с удовольствием отметить полное отсутствие связи между потреблением чая или кофе и риском развития меланомы.

КОЖНЫЕ БОЛЕЗНИ

Вероятность увеличения риска развития меланомы у лиц с такими предшествующими заболеваниями, как акне, псориаз и дерматиты, не получила подтверждения.

ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В исследовании R. Gallagher и соавт. [13], организованном по принципу «случай-контроль», был проведен опрос участников о ранее перенесенных вирусных заболеваниях, включая свинку, инфекционный мононуклеоз, ветряную оспу, краснуху и корь.

Из перечисленных болезней только краснуха встретилась среди больных меланомой немного чаще, чем в контрольной группе. Анализ с учетом пола показал, что эта особенность ограничивалась женским контингентом и статистически достоверно увеличивала относительный риск развития меланомы до 1,5. Однако сами

авторы скептически оценивают этот вывод и полагают, что он может быть случайным событием, возникшим из-за особенностей тестирования больных. С учетом этих и других данных литературы приходится признать, что убедительных доказательств вирусного канцерогенеза меланом кожи пока не получено.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Среди лекарств с возможным риском развития меланомы наибольшее значение имеют широко применяемые в настоящее время эстрогенсодержащие гормональные препараты, объединенные в группу экзогенных эстрогенов. К ним относятся противозачаточные средства для женщин с пероральным способом приема, так называемые пероральные контрацептивы, а также эстрогенные препараты, нередко назначаемые при различных расстройствах менструального цикла и в менопаузальном периоде.

История использования экзогенных эстрогенов насчитывает уже несколько десятилетий. Накопленные за это время знания об их роли в увеличении риска развития меланомы кожи носят противоречивый характер. Особенно большое внимание уделяется оценке пероральных контрацептивов. В научной литературе неоднократно высказывались опасения в отношении их канцерогенности. Вместе с тем в ряде научных исследований было показано, что частота меланом среди женщин, принимающих пероральные гормональные контрацептивы, не превышает ожидаемую. Конечно, учитывая высокую вариабельность гормонального фона у женщин в различные периоды жизни и возможность индивидуальных реакций на повышение уровня эстрогенов при приеме этих препаратов, сомнения в их безопасности возможны. Тем не менее, в большинстве случаев исследований нам исследований отчетливую связь между использованием оральных контрацептивов и риском развития меланомы кожи проследить не удастся.

ЭНДОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Эндогенные факторы риска из-за своих отличий могут быть отнесены к двум группам. В одну из них входят некоторые биологические особенности организма, присутствие которых повышает риск развития меланомы. Другую группу составляют предшественники меланомы, т. е. такие патологические изменения кожи, которые имеют вероятность злокачественного перерождения.

К первой группе эндогенных факторов риска относятся:

- расовая и этническая предрасположенность,
- уровень пигментации организма,
- наследственные (семейные) факторы,
- антропометрические показатели,
- иммунные нарушения,
- эндокринные факторы,
- репродуктивные факторы у женщин.

Вторая группа эндогенных факторов риска не столь многочисленна, но не менее значима; ее составляют:

- пигментная ксеродерма кожи,
- меланоз Дюбрейля,
- невусы.

ЭНДОГЕННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Расовая и этническая предрасположенность челове-

ка заметно влияет на частоту развития меланомы кожи. Общеизвестно, что чернокожие люди подвержены этому заболеванию в 4 раза реже, чем люди белой расы. Вероятно, темная кожа, содержащая большее количество меланина в эпидермисе, лучше задерживает УФ-излучение и, тем самым, является более надежной естественной защитой от его повреждающего действия на меланоциты. Люди со слабой естественной защитой чаще страдают меланомой. Так, например, среди жителей Казахстана было отмечено 8-кратное повышение заболеваемости меланомой у приезжих с белой кожей, по сравнению с представителями коренного населения. Не исключено также, что связь заболеваемости меланомой кожи с расовой и этнической принадлежностью обусловлена генетическими и биологическими особенностями меланоцитов.

Установлено, что одним из важных факторов риска развития меланомы является уровень пигментации организма человека. Чем ниже этот уровень, тем чаще возникает опухоль. Оценка данного фактора риска возможна уже при обычном клиническом осмотре. Свидетельством низкого уровня пигментации являются: белый цвет кожи, голубые или светлые глаза, светлые волосы. Люди, которые относятся к светлому фенотипу, невосприимчивы или мало восприимчивы к солнечному загару и очень предрасположены к развитию солнечных ожогов из-за высокой чувствительности к УФ-излучению. Принадлежность к светлому фенотипу более чем в 2 раза повышает возможность развития меланомы. Повреждающее действие солнечного облучения, а следовательно, и риск развития опухоли еще выше у рыжеволосых людей и блондинов со светлыми глазами.

Другим признаком нарушения уровня пигментации является наличие большого количества веснушек на коже. Веснушки (или эфелисы) обусловлены скоплением пролиферирующих меланоцитов в базальном слое эпидермиса и эпителии наружных отделов волосяных фолликулов.

Крайне тяжелая степень нарушения пигментации, характеризующаяся полным отсутствием меланина в организме, наблюдается у альбиносов. Канцерогенное действие УФ-излучения у них настолько велико, что у большинства к 20 годам возникают предопухолевые поражения или опухоли кожи, и настолько губительно, что менее 10% этих людей доживают до 30 лет.

Давно известный факт более частого развития меланомы кожи в отдельных семьях в настоящее время приобрел научное обоснование. Было установлено, что семейная меланома обусловлена такими генными изменениями, которые могут наследоваться. По данным различных авторов, частота семейной меланомы колеблется в широких пределах от 0,4% до 12,5%. Чаще всего заболевание передается родственникам первой линии, от родителей к детям. Другие родственные отношения имеют меньшее значение. Женщины более часто, чем мужчины обеспечивают наследственную передачу опухоли. Относительный риск заболеваемости значительно повышается среди лиц, в семьях которых было отмечено более 2 больных меланомой кожи. Нередко наследственная меланома связана с диспластическим невусным синдромом. Имеются данные о том, что, из-за более ранней диагностики, наследственная мелано-

ма в прогностическом отношении лучше, чем спорадически возникшая опухоль.

При изучении таких антропометрических показателей, как масса тела, рост, индекс массы тела ($1000 \cdot \text{масса тела} / \text{рост}^2$) и площадь поверхности тела, были получены следующие результаты. Масса и индекс массы тела не влияли на риск развития меланомы, но имелась тенденция увеличения риска по мере увеличения роста. Отмечалось статистически достоверное 70% возрастание риска развития меланомы у лиц с поверхностью тела 1,86 м² и более [10].

Иммунные нарушения, как известно, повышают риск развития злокачественных опухолей. Установлен факт более частого возникновения саркомы Капоши (опухоль кожи!) и некоторых лимфолифферативных заболеваний у больных ВИЧ-синдромом, а также у людей с трансплантированными органами, вынужденными жить в условиях лекарственной (искусственной) иммунодепрессии. Поэтому не исключено, что иммунодефицитные состояния увеличивают риск заболевания и меланомой.

Роль гормонального фактора в этиологии меланомы не вызывает сомнения. Имеется биологическое обоснование возможности влияния гормонов и репродуктивных факторов на частоту меланомы. В экспериментах на животных эстроген увеличивал как число меланоцитов, так и содержание внутриклеточного и внеклеточного меланина. В клетках человеческой меланомы были выявлены эстрогенорецепторы. При использовании эстрогена с целью уменьшения менопаузальных симптомов или для контрацепции иногда возникает гиперпигментация кожи, степень которой связана с длительностью применения гормона.

В процессе меланогенеза, кроме эстрогенов, участвуют и мужские половые гормоны – андрогены. Поэтому до начала полового созревания, в препубертатном периоде, когда уровень половых гормонов невысок, меланомы кожи развиваются крайне редко. Периоды же гормонального расцвета человека и высокого уровня заболеваемости меланомой совпадают. После двусторонней овариэктомии риск развития меланомы снижается. Активную роль в процессе меланогенеза играет меланостимулирующий гормон (МСГ). С возрастом секреция МСГ снижается. Этим можно объяснить уменьшение частоты меланомы после 50 лет.

Из репродуктивных факторов риска развития меланомы наибольшая роль отводится беременности, которая активизирует процесс меланогенеза. Считается, что беременность стимулирует малигнизацию невусов. По данным В.В.Анисимова и соавт. [1], у 4% женщин, больных первичной меланомой кожи, опухоли возникли в течение 9-месячного срока беременности на фоне предшествующих пигментных невусов. Рождение первого ребенка в возрасте старше 31 года и рождение «крупных плодов» повышает риск развития меланомы у женщин.

Предмеланомные заболевания кожи

Пигментная ксеродерма кожи (xeroderma pigmentosum) – это редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит неспособность ДНК восстанавливать повреждения, причиненные УФ-излучением. Частота заболевания 1:250 000; тип передачи рецессивный, при котором наследственный признак проявляется у потомков только в тех случаях, когда он

передается от обоих родителей. Болезнь проявляется высокой чувствительностью к солнечным лучам уже в раннем детском возрасте. Вначале, обычно на открытых участках тела, возникает рассеянная пигментация кожи в виде множественных пятен, веснушек. Потом кожа становится сухой, местами атрофичной, легко ранимой. На этом фоне уже к подростковому возрасту часто возникает базально- и плоскоклеточный рак, а также меланома. При пигментной ксеродерме высока возможность развития первично-множественных синхронных и метакронных опухолей.

Меланотическое пятно (или веснушка) Хатчинсона (синонимы: ограниченный предракловый меланоз, melanosis praemaligna, lentigo** maligna, старческое лентиго) впервые описал J. Hutchinson в 1890 г. В отечественной литературе это заболевание принято называть меланозом Дюбрейля. Поэтому и в настоящем изложении традиции не будут нарушены.

Предзлокачественный меланоз Дюбрейля возникает на коже чаще всего лица, груди, кистей, иногда на слизистой оболочке полости рта. В начале заболевания появляется маленькое, неправильной формы, коричневое пигментное пятно, которое очень медленно, годами увеличивается в размерах. Сформировавшийся очаг имеет вид пятна величиной от 2 до 6 см и более, с нечеткими, неровными контурами и неравномерно окрашенной поверхностью, с участками коричневого, серого, черного, синеватого цвета. Кожный рисунок над пораженными участками более грубый, эластичность очага понижена. В отличие от пигментной ксеродермы, при озлокачествлении меланоза Дюбрейля возникают только меланомы. Со временем у края пятна или в центре появляется уплотнение, часто этому предшествует изменение окраски. Тревогу вызывает не только появление более темных участков, но и просветление (депигментация) пятна (рис. 1). Между появлением пятна и его озлокачествлением может пройти много лет.

Возникновение меланомы при пигментной ксеродерме кожи и меланозе Дюбрейля настолько постоянно, что их относят к облигатным предмеланомным заболеваниям, т. е. к обязательным предшественникам меланомы.

Невусы

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

В современной классификации меланоцитарных поражений кожи, разработанной ВОЗ в 1974 г. и опубликованной в СССР в 1980 г. (Гистологическая классификация опухолей кожи, 1980), невусы обозначены под рубрикой:

А. Доброкачественные поражения (невусы)

1. Пограничный невус (юнкциональный)
2. Сложный невус
3. Внутридермальный невус
4. Эпителиоидный и/или веретенчатый невус

* Xeroderma – слово происходит от двух греческих слов: xeros – сухой и derma – кожа.

** Lentigo (лат.) – веснушки.

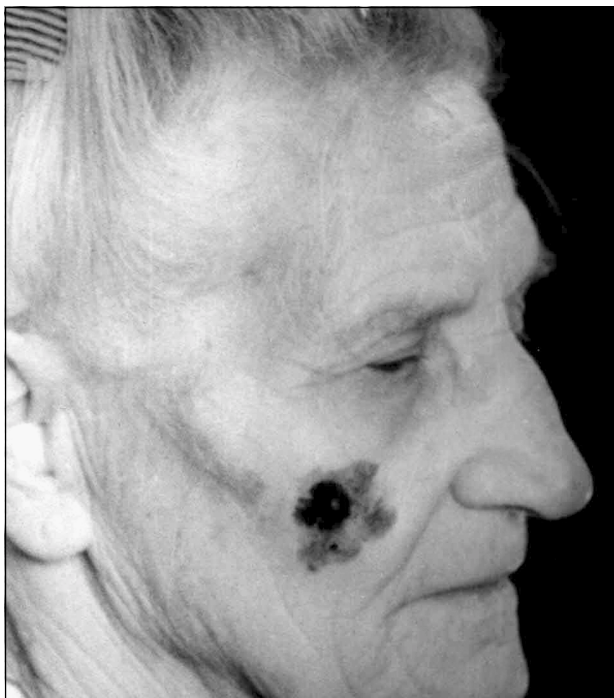


Рис. 1. Меланома, возникшая на фоне меланоза Дюбрейля.

(ювенильная меланома, ювенильный невус)

5. Невус из баллонообразных клеток
6. Гало-невус
7. Гигантский пигментный невус
8. Фиброзная папула носа (инволюционный невус)
9. Голубой невус
10. Клеточный голубой невус

Приведенная классификация не имеет единого подхода к оценке невусов, поэтому одни из них обозначены по своим морфологическим признакам (1–5), другие – по внешнему виду (6–9), третьи – по сочетанию признаков (10). Причиной этого является многообразие клинических проявлений и сложность гистологической характеристики невусов.

Обычно меланоцитарные невусы выглядят как плоские или слегка выпуклые пятна, от различных оттенков коричневого до серого, голубого и даже черного цвета, с четким, ровным контуром и гладкой поверхностью, величиной не более 0,4–0,5 см. Наряду с этим, нередко, у детей могут встречаться большие (до 1,0 см и более) и даже гигантские невусы, занимающие кожу обширных анатомических областей. Некоторые невусы могут иметь поверхность с папиллярными и бородавчатыми (веррукозными) разрастаниями и волосяным покровом.

В просторечии невусы нередко называют «родимыми пятнами», что не совсем точно, поскольку определенная часть из них является приобретенными. У новорожденных невусы встречаются нечасто и в небольшом количестве. К периоду полового созревания они имеются практически у всех, а в возрасте 20–25 лет у каждого человека в среднем определяется до 40–50 невусов.

По мнению одних исследователей, большинство меланом возникают из невусов в результате воздействия на них различных факторов риска, среди которых ведущая роль отводится травме. Вместе с тем имеется и

противоположная точка зрения в пользу более частого возникновения меланом в неизменной коже (de novo), чем из предшествующих невусов. Данное противоречие примиряется одним из постулатов современной теории опухолевой прогрессии I. Foulds, согласно которой злокачественные опухоли имеют альтернативные пути развития: прямой – малигнизация одной или нескольких стволовых клеток и непрямой – малигнизация предраковых изменений.

Справедливо отметить, что истинная частота возникновения меланом из невусов до сих пор окончательно не установлена. Не отрицая возможности развития меланомы кожи из невусов, следует признать, что далеко не каждый из них является предшественником или источником опухоли. Это обстоятельство позволяет относить невусы к факультативным (необязательным) предмеланомным образованиям кожи. Поэтому в практическом отношении важно знать те виды меланоцитарных невусов, которые имеют более высокий риск малигнизации. Их точное и своевременное распознавание может насторожить и убережет врача от диагностических и тактических ошибок.

Оценка риска развития меланомы из невуса

Как показывает опыт, риск развития меланомы из невусов неодинаков и связан с их клиническими проявлениями и морфологической характеристикой.

Установлено, что некоторые виды невусов обладают особой склонностью к малигнизации. К ним относят пограничный, сложный, интрадермальный, голубой и гигантский пигментные невусы.

По данным НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, среди больных с установленным фоном для развития меланомы были названы следующие типы невусов: сложный (45%), пограничный (34%), интрадермальный (16%), голубой невус (3,2%). При этом 70% невусов были расценены как врожденные, а 30% – как приобретенные [1]. Фактор множественности невусов (более 50) увеличивает риск развития меланомы.

Пограничный (юнкциональный) невус располагается в базальном, пограничном слое эпидермиса. Он имеет вид плоского образования (узелка) с сухой, гладкой, блестящей поверхностью, без волосяного покрова. Цвет пятна от светло-коричневого до черного, края ровные, четкие, иногда волнистые. Обычная величина 0,2–0,4 см. Среди пигментных образований кожи ладоней, подошв и половых органов этот невус встречается чаще других. Его увеличение и изменение окраски происходит медленно. Невусы нередко бывают множественными. В процессе своего развития пограничный невус может долгое время оставаться в пределах эпидермиса. Вместе с тем, проникновение его структур в дерму приводит к формированию сложного и интрадермального невуса.

Сложный невус характеризуется расположением своих структур как в эпидермисе, так и в дерме. Эволюция сложного невуса характеризуется следующими процессами: а) превращение в интрадермальный, б) спонтанная регрессия, в) превращение в меланому [2].

Интрадермальный невус является самым частым видом меланоцитарных невусов. Его структуры располагаются в толще дермы. Эпидермис, покрывающий

внутридермальный невус, может быть нормальным, но чаще всего истончается и уплощается. В случае раздражения или вторичной инфекции возможно появление воспалительной реакции.

Голубой невус является интрадермальным. Это возвышающееся над кожей, иногда полусферическое образование, плотное, обычно с гладкой поверхностью, голубого, синего, изредка коричневого цвета, с четкой границей, величиной 0,5–2,0 см, без волосяного покрова. Предпочтительной локализацией являются лицо, конечности, ягодицы. При развитии голубого невуса прослеживаются два процесса: фиброзирование и пролиферация меланоцитов. Преобладание фиброирования указывает на регрессию голубого невуса.

Клеточный голубой невус биологически более активен и отличается от простого голубого невуса выраженной пролиферацией меланоцитов. Последний признак увеличивает риск развития меланомы.

Гигантский пигментированный невус является чаще всего врожденным и увеличивается по мере роста ребенка. Эти невусы имеют плоскую папиллярную поверхность и могут занимать значительные площади кожи туловища, конечностей, лица. Преобладающий цвет – коричневый, сероватый, черный. Образование обычно имеет строение сложного невуса. Требует повышенного внимания в связи с высоким риском развития меланомы на его фоне.

Другая разновидность гигантского пигментированного невуса отличается наличием грубых папиллярных и бородавчатых разрастаний (рис. 2). Частота малигнизации гигантских невусов составляет 1,8–13%, и, по мнению некоторых исследователей, это особенно характерно для детей.



Рис. 2. Диспластический невус кожи лица.

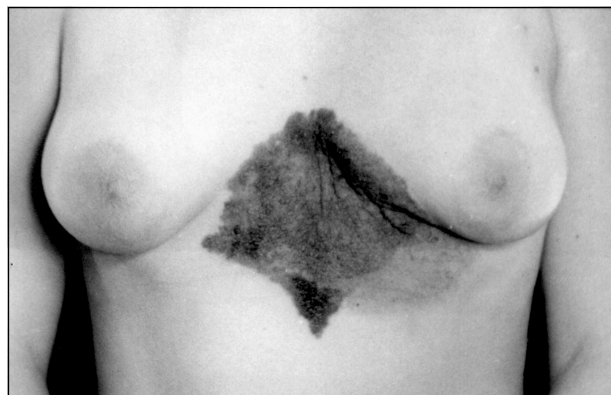


Рис. 3. Гигантский диспластический пигментный невус.

Остальные из перечисленных в классификации ВОЗ невусов, включая эпителиоидный и/или веретенклеточный, не считаются меланомоопасными.

Диспластические невусы (ДН). При обсуждении риска развития меланомы в последние годы повышенное внимание уделяется диспластическим пигментным невусам. К этому типу относят эпидермальные и смешанные невусы, превышающие 0,5 см, с неравномерным распределением пигмента по поверхности и нечеткими неровными контурами (рис. 3). Отмечено, что ДН нередко являются предшественниками меланом. При множественности ДН говорят о диспластическом невусном синдроме. Нередко ДН синдром является врожденным и выявляется у больных семейной меланомой. Установлено, что у лиц с ДН синдромом риск развития меланом повышен, включая развитие первично-множественных опухолей. При этом замечено, что опухоль может развиваться как из ДН (рис. 4), так и на фоне неизменной

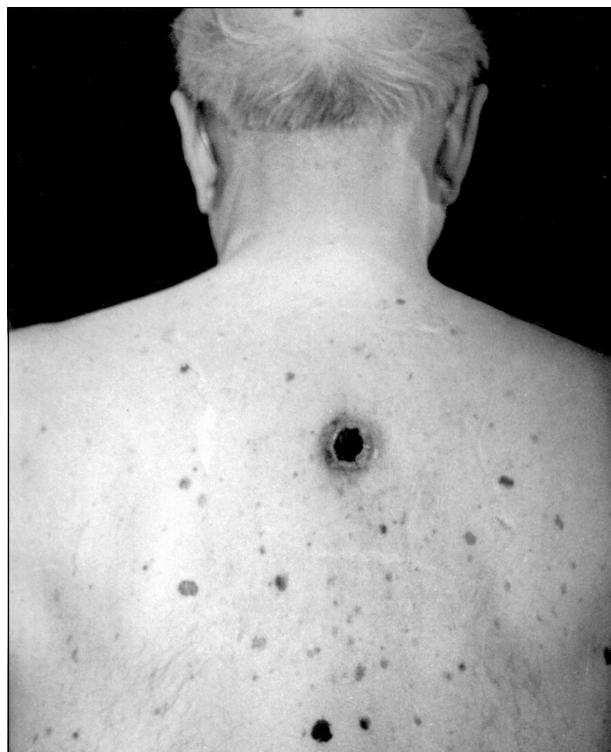


Рис. 4. Меланома кожи спины, возникшая на фоне диспластического невусного синдрома.

кожи. Следовательно, ДН являются не только предшественниками меланом, но и клиническим признаком повышенного системного риска их развития.

Риск развития меланомы возрастает при появлении клинических признаков активизации невуса.

Клинические признаки активизации невуса

В настоящее время твердо установлены достоверные и значимые клинические симптомы активизации пигментных невусов, знание которых является важным для любого практикующего врача. Особое внимание следует уделять ранним признакам возможной угрозы развития меланомы из невуса.

- быстрый рост невуса, ранее неизменного или медленно увеличивающегося,
- появление уплотнения или асимметрии любого участка невуса,
- появление чувства ощущения невуса (покалывание, зуд, жжение, напряжение),
- любое изменение уровня пигментации (увеличение, уменьшение),
- появление венчика гиперемии вокруг невуса,
- выпадение волос с поверхности невуса,
- появление трещин, папилломатозных выростов, кровоточивости невуса.

Некоторые из этих симптомов бывают и при ранней меланоме. Поэтому выявление любого из этих признаков, а тем более их сочетаний, должно побуждать практикующего врача к направлению больного в специализированное онкологическое лечебное учреждение для адекватных профилактических и лечебных действий.

Группы риска возникновения меланомы кожи

Для организации более успешной борьбы с меланомой кожи целесообразно формирование групп или контингентов повышенного риска развития этой опухоли путем выделения их из общей массы населения на основании известных нам факторов риска. Характеристика контингентов с высоким риском развития меланомы кожи, созданная специалистами НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, представляется наиболее полной и удачной.

Контингенты риска возникновения меланомы кожи (цит. [2]):

1. Люди, которые по роду своей профессиональной деятельности большее время находятся под воздействием УФ-радиации, а также регулярно проводящие свой отпуск в низких географических широтах
2. Люди, которые по роду своей профессиональной деятельности постоянно имеют контакт с различными химическими канцерогенами, ионизирующей радиацией и электромагнитным излучением
3. Люди с нарушением пигментации организма (так называемый светлый фенотип)
4. Люди с генетически детерминированным или приобретенным иммунодефицитом
5. Родственники больных меланомой кожи
6. Люди, длительное время принимающие гормональные препараты
7. Люди с наличием меланоза Дюбрейля

8. Люди, пигментные невусы которых постоянно подвергаются механической травматизации, а также с однократно травмированными пигментными невусами кожи

9. Люди с диспластическим невусным синдромом, а также их родственники

10. Люди, имеющие пигментные невусы кожи размером 1,5 см и более визуально черной или темно-коричневой окраски

11. Люди, имеющие на коже более 50 пигментных невусов любого размера

12. Женщины в период беременности или лактации

Следует ожидать, что проведение целенаправленных программ профилактики меланомы кожи среди обозначенных выше контингентов будет способствовать сокращению заболеваемости, улучшению ранней диагностики и результатов лечения этого опасного заболевания.

Профилактика меланомы кожи

В настоящее время принято различать первичную и вторичную профилактику злокачественных опухолей. Меланомы кожи не являются исключением из этого правила.

Первичная профилактика меланомы кожи

Первичная профилактика меланомы кожи является комплексной и включает в себя следующие направления: онкогигиеническое, генетическое, иммунобиологическое и биохимическое.

Исходя из известных факторов риска развития меланомы кожи, онкогигиеническое направление должно быть нацелено на устранение или ограничение повреждающего воздействия на кожу УФ-лучей, ионизирующей радиации, электромагнитного излучения, а также химических канцерогенов. Кроме того, врачи и население должны знать о возможности потенциальной опасности применения некоторых гормональных лекарственных препаратов (экзогенные эстрогены).

Генетическое направление следует использовать при выявлении и диспансеризации лиц с врожденной предрасположенностью к меланоме, включая больных с семейной меланомой, их родственников, а также с диспластическим невусным синдромом. Для перечисленных категорий лиц и их родственников целесообразно наблюдение в медико-генетических консультациях.

Иммунологическое направление может оказаться полезным для выявления и лечения лиц с различными формами иммунодефицита, иммунодепрессии, в том числе лекарственной, у больных с пересаженными органами.

Биохимическое направление первичной профилактики меланомы кожи в основном находится в состоянии научной разработки. Действенные препараты для предупреждения меланомы пока еще не предложены.

Вторичная профилактика меланомы кожи

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

кожи. При меланозе Дюбрейля необходимость профилактического иссечения сомнений не вызывает. Вопрос об удалении доброкачественных пигментных невусов является более сложным. Требуется выделение той группы невусов, которые должны подвергаться хирургическому удалению из-за высокого риска малигнизации. Сюда относятся невусы, которые из-за своей локализации подвергаются травматизации, диспластические невусы, а также большие и гигантские невусы.

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

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

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

СКРИНИНГ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Скрининг * является одной из организационных

* Screening (англ.) – отбор, просеивание.

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

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

Основные трудности возникают при формировании популяции высокого риска. Организационной основой данной популяции могут стать контингенты риска, представленные на стр. 10.

По мнению Р.И. Вагнера и соавт. [3], рациональная программа скрининга включает в себя следующие этапы:

- организация отбора контингентов риска,
- обучение лиц из популяции риска методам и технике самообследования,
- проведение обследования врачами-онкологами в популяции риска не реже 2 раз в год.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи: Часть 1.—СПб.: Наука, 1995.—151 с.
2. Анисимов В.В., Горделадзе А.С., Барчук А.С. и др. Меланома кожи: Атлас клинико-морфологической диагностики. — СПб.: Наука, 1999. — 107 с.
3. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи: Часть 2. — СПб.: Наука, 1996. — 280 с.
4. Даниель-Бек К.В., Колобяков А.А. Злокачественные опухоли кожи. — М.: Медицина, 1979. — 184 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 1999 году: Заболеваемость и смертность/ Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В. — М., 2000. — 263 с.
6. Мерабишвили В.М. Заболеваемость населения Санкт-Петербурга злокачественными новообразованиями // Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге. — СПб., 1999. — С.7—50.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. и др. Злокачественные новообразования в России: Статистика, научные достижения, проблемы // Казанский мед. журн. — 2000. — Т.81, №4. — С.241—248.
8. Шанин А.П. О патогенезе меланом // Современные проблемы онкологии. — Л.: Медицина, 1965. — С.190—196.
9. Austin D., Reynolds P. Occupation and malignant melanoma // Epidemiology of malignant melanoma. — Berlin, 1986. — P.98—107.
10. Dubin N., Moseson M., Pasternack B. Epidemiology of malignant melanoma: Pigmentary traits, ultraviolet radiation and identification of high-risk population // Epidemiology of malignant melanoma. — Berlin, 1986. — P.56—75.
11. Elwood J. Could melanoma be caused by fluorescent light? // Epidemiology of malignant melanoma. — Berlin, 1986. — P.127—136.
12. Holman C., Armstrong B., Heenan P. et al. The causes of malignant melanoma: Results from the West Australian Lions melanoma research project // Epidemiology of malignant melanoma. — Berlin, 1986. — P.18—37.
13. Gallagher R., Elwood J., Hill G. Risk factors for cutaneous malignant melanoma // Epidemiology of malignant melanoma. — Berlin, 1986. — P.38—55.