

29. Lippman S.M., Kessler J.F., Meyskens F.L. Jr. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents. *Cancer. Treat. Rep.* 1987. 71: 391–405; 493–515.
30. Lippman S.M., Kavanagh J.J., Paredes-Espinoza M. et al. 13-cis-retinoic acid plus interferon-alpha-2a: in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix // *J. Natl. Cancer Inst.* 1993. 85: 499–500.
31. Lippman S.M., Parkinson D.R., Itri L.M. et al. 13-cis-Retinoic acid and interferon alpha-2a: Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. // *J. Nat. Cancer Inst.* 1992 – 84:235–41.
32. Motzer R.J., Schwartz L., Murray Law T. et al.: Interferon alfa-2a: and 13-cis-retinoic acid in renal cell carcinoma: Antitumor activity in a phase II trial and interactions *in vitro* // *J. Clin. Oncol.* 1995. 13: 1950–7.
33. Motzer R.J., Murphy B.A., Bacik J. et al. phase III trial of interferon alfa-2a: with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma – 2000 // *J. Clin. Oncol.* 18: 2972–80.

34. Sadek H., Azii N., Wendling J.L. et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-FU and bleomycin. *Cancer.* 1990. 66: 1692–95.
35. Shin D.M., Lotan R., Lippman S.M. Chemotherapy and biologic response modifiers for advanced disease, part III: Squamous cell carcinoma // Miller S.J., Maloney M.E. (eds) *Cutaneous Oncology: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Maiden, MA, Black-well Science, 1998. P. 558–64.
36. Tsukada M., Schroder M., Roos T.C. et al. 13-cis-Retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors // *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115: 321–7.
37. Wadler S., Schwartz E.L. Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies: A review. *Cancer. Res.* 1990. 50: 3473–86.

© Демидов Л.В., Харатишвили Т.К., Периханян Ф.К., 2003
УДК 616-006.81-07

Л.В. Демидов, Т.К. Харатишвили, Ф.К. Периханян

АКРАЛЬНАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

SUMMARY

Melanoma is a visually locatable tumor and can be detected without any diagnostic equipment. The diagnosis of melanoma is unsatisfactory so far, especially in early disease and particularly in acral melanoma that responds well to treatment if timely diagnosed.

Key words: *melanoma, acral melanoma, diagnosis, interferon.*

Меланома относится к опухолям визуальной локализации и может быть диагностирована без применения како-

го-либо диагностического оборудования. До сих пор нельзя признать удовлетворительным положение дел с диагностикой меланомы, особенно с распознаванием ранних форм заболевания, в частности — акральной меланомы, которая при своевременной диагностике хорошо поддается лечению.

Ключевые слова: *меланома, акральная меланома, диагностика, интерферон.*

В 70-х гг. прошлого столетия Reed впервые выделил акральную лентигинозную меланому или лентиго-меланому конечностей как самостоятельную клинико-морфологическую форму заболевания [8].

Акральная меланома (синоним: акрально-лентигинозная меланома) — особая форма меланомы, возникающая на ладонях, подошвах, ногтевых ложах. Обычно она проявляется в виде коричневых или черных пятен на не имеющей волосных фолликулов коже конечностей. Составляет около 8% всех меланом. У лиц с темной кожей (негроидной расы, азиатов и латиноамериканцев) на ее долю приходится 50–70% [7].

Болеют преимущественно люди пожилого возраста (после 60 лет).

В основном акральной меланомой болеют японцы, американские и африканские негры. В Японии на ее долю приходится от 50 до 70% всех случаев меланомы [9].

В Сингапуре 41% меланом приходится на акральную форму, причем в 91% возраст пациентов старше 50 лет [5].

Самая частая форма акральной меланомы у представителей белой расы — подногтевая. Заболевание описано в конце XIX в. под названием «меланотический панариций». Пальцы рук и ног поражаются одинаково часто; некоторые исследователи отмечают преимущественную локализацию этой формы меланомы на большом пальце.

Takahashi [10] указывает на большую частоту лентиго-меланомы конечностей (до 45,3%). Однако особенности ее течения, диагностики и отдаленные результаты лечения не нашли достаточно полного отражения в медицинской литературе.

Общепризнано, что в последние годы отмечается значительный рост заболеваемости меланомой кожи в разных странах и на разных континентах мира. Она варьирует от 5 до 30 и более на 100 тыс. населения в год, а частота ее составляет 1–4% всех злокачественных опухолей. По мнению некоторых авторов, заболеваемость и смертность от меланомы в ряде стран нарастают значительно быстрее, чем от злокачественных опухолей других локализаций, исключая рак легкого [12].

Наибольшее число зарегистрированных больных с впервые в жизни выявленным диагнозом меланомы отмечено в Австралии: 40 новых случаев на 100 тыс. населения в год. В США выявляется ежегодно 32 тыс. больных с вновь диагностированной меланомой, причем в штатах Нью-Мехико и Аризона уровень заболеваемости меланомой повысился в 4 раза. В странах СНГ число больных с впервые в жизни установленным диагнозом меланомы приблизилось к 10 тыс. в год.

По данным М.И. Давыдова и Е.М. Аксель [1], в 2000 г. в России абсолютное число заболевших меланомой достигло 6400 человек, и в структуре онкозаболеваемости ее доля составила 1,4% (в 1990 г. — 1,1%). Средний возраст заболевших 57 лет, умерших — 60 лет. Прирост стандартизованных показателей заболеваемости за 1990–2000 гг. составил 36,4% у мужчин и 40% у женщин. Отдельно по формам меланомы заболеваемость не учитывалась.

По данным мировой статистики, преимущественная локализация меланом у женщин — нижние конечности (голень), у мужчин — туловище (чаще — спина); у обоих полов в старшей возрастной группе (65 лет и более) меланома локализуется преимущественно на коже лица [13].

Подавляющее большинство больных меланомой кожи — это взрослые люди, средний возраст которых составляет 40–50 лет. На большей территории Европы чаще болеют женщины, а в Австралии и США заболеваемость женщин и мужчин уравнивается.

В США среди этнических японцев и американских негров заболеваемость меланомой в 7 раз выше, чем среди белого населения.

Заболевание начинается с потемнения ногтя вблизи

ногтевого ложа. Затем образуется опухоль, постепенно разрушается ноготь, из-под него отходит сукровичное или гноевидное содержимое.

Имеется ряд факторов или фаз риска, играющих существенную роль в патогенезе меланомы кожи. Они могут быть экзо- и эндогенного характера [2].

Одним из таких канцерогенных факторов является солнечная радиация. К числу других физических факторов патогенеза относят ионизирующее излучение, хронические раздражения, ожоги, отморожения, химические, температурные или механические травмы невузов, в том числе самолечение их и нерадикально выполненные косметические вмешательства.

По мнению ряда исследователей [14], в этиологии и патогенезе меланом помимо внешних факторов имеют существенное значение и генетические факторы этнического порядка, эндогенные конституциональные особенности и характер пигментации, такие, как цвет кожи, волос и глаз, изменение цвета волос, наличие веснушек на лице и руках, число, размер и форма родинок на разных частях тела, реакция кожи на ультрафиолетовые лучи.

Меланома чаще встречается и хуже протекает в прогностическом отношении у блондинов и рыжеволосых.

Pack Q. et Davies N. (1961), изучая частоту возникновения меланомы у американцев белой расы, установили, что 11% американцев — рыжеволосые, и среди больных меланомой они составляют явное большинство.

Есть отдельные сообщения о вирусной природе меланом.

Существенное значение в патогенезе меланом имеет состояние эндокринной функции. Половое созревание, беременность, климактерические перестройки в организме являются критическими периодами, которые расцениваются как фазы риска по активации и малигнизации пигментных невузов [4].

У кастрированных по каким-либо причинам мужчин или женщин меланомы не наблюдаются.

У африканских негров встречаются пигментные новообразования на подошвах, которые некоторые исследователи считают предшественниками меланомы. При подногтевой форме акральной меланомы белой расы предполагается провоцирующая роль травмы (подногтевого кровоизлияния), но доказательств пока нет.

В отличие от других форм меланомы акральная не обладает ярко выраженными клиническими признаками. Soon S.L. et al. [13] указывают на существование беспигментной формы акральной меланомы. Образование часто принимают за подошвенную бородавку, подногтевую гематому и онихомикоз.

Опухоль растет медленно, от ее появления до постановки диагноза обычно проходит около 2,5 лет.

Особенностью акральной меланомы являются быстрый горизонтальный поверхностный рост и ранняя фаза вертикального роста [5].

Некоторые авторы указывают на отсутствие горизонтальной фазы роста, соответствующей первому и второму уровням инвазии, что объясняет трудности своевременной клинической диагностики [3].

Ладонно-подошвенная форма акральной меланомы

- в фазе радиального роста представляет собой медленно растущее коричневатое-черное или синеватое пятно;
- в фазе вертикального роста на его фоне появляются папулы и узлы, может достигать больших размеров (8–12 см), особенно при локализации на подошве.

Форма неправильная, границы чаще четкие, но могут быть и размытыми.

Локализация — ладони, подошвы, пальцы рук и ног.

Подногтевая форма акральной меланомы

Обычно поражаются большие пальцы рук и ног; опухоль возникает на ногтевом ложе и за 1–2 года распространяется на матрикс ногтя, эпонихий и ногтевую пластинку.

В фазе вертикального роста появляются узлы, изъязвление, возможна деформация и разрушение ногтевой пластинки.

Цвет — темно-коричневый или черный; нередко окрашен весь ноготь. Узлы и папулы часто бывают беспигментными. На беспигментную меланому обычно месяцами не обращают внимания.

Локализация — большие пальцы рук и ног.

Опухоль часто изъязвляется, в запущенном состоянии на ней появляются грибовидные разрастания.

Гистологический диагноз в фазе радиального роста нередко затруднен. В случае инцизионной биопсии размеры биоптата должны быть достаточными для изготовления множественных срезов. Характерна выраженная лимфоцитарная инфильтрация на границе дермы и эпидермиса. Крупные отростчатые меланоциты располагаются вдоль базального слоя эпидермиса и нередко проникают в дерму по ходу протоков мерокриновых потовых желез, образуя большие гнезда. Атипичные меланоциты в дерме обычно имеют веретенообразную форму, поэтому акральная меланома гистологически напоминает десмопластическую меланому.

Патоморфологическое исследование выявляет характерные для акральной меланомы изменения, выражающиеся в преобладании внутриэпидермального типа роста, со значительной гипертрофией эпидермиса и своеобразным мелкопетлистым акантозом. Опухолевая ткань представлена эпителиоидноклеточными, веретено- и невоклеточными элементами а также их сочетаниями.

Изучение опухолевой ткани по Breslow выявляет статистически значимое преобладание толщины осложненных метастазированием опухолей при одинаковых показателях уровня инвазии, что повышает информативность этого параметра.

При электронно-микроскопическом исследовании определяется неоднородность строения опухолевых клеток как отражение степени анаплазии, заключающейся в различиях ядерно-цитоплазматического соотношения, неравномерности распределения внутриклеточных структур, а также функциональной активности. В первичных

узлах акральной меланомы преобладают клетки округлой или полигональной формы с ровной поверхностью. На этом фоне поверхностный профиль отдельных клеток первичного очага отличается наличием своеобразных выпячиваний цитоплазмы обычно средних размеров.

Поверхность клеток в метастатических узлах, напротив, характеризуется обилием тонких, различной длины микроворсинок. Описанные клеточные субпопуляции располагаются группами, преимущественно вокруг сосудов независимо от клеточного состава акральной меланомы, причем обнаруживаются и в первичных очагах.

Отражением функциональной активности опухолевых клеток является синтез меланина, который накапливается в про- и меланосомах.

В клетках первичных узлов акральной меланомы выявляется большое количество меланосом на разных стадиях созревания с преобладанием начальных форм, которые содержат вещество электронно-низкой плотности, что отражает низкую степень функциональной активности опухолевых клеток.

В клетках метастатических опухолей отмечается более выраженный полиморфизм специфических структур вплоть до появления меланосом «бобовидной» формы, содержащих вещество как низкой, так и высокой электронной плотности, что особенно характерно для зрелых гигантских меланосом. Неоднородный характер меланосом в структуре опухолевой ткани первичных и метастатических узлов отражает ультраструктурный атипизм акральной меланомы как проявление нарастающей анаплазии клеток [3].

Основным и наиболее предпочтительным методом лечения акральной меланомы, особенно ранних стадий, сегодня является хирургический.

Меланома in situ

- Расстояние от края опухоли до границ резекции должно быть как минимум 0,5 см.

Толщина опухоли > 1,0 мм.

- Расстояние от края опухоли до границ резекции — 1 см.
- Разрез должен достигать фасции, а там где ее нет, — подлежащей мышцы.

Толщина опухоли от 1,0 до 4,0 мм

- Расстояние от края опухоли до границ резекции — 2 см.
- Разрез должен достигать фасции, а там где ее нет, — подлежащей мышцы. Для закрытия раны может потребоваться трансплантация кожи.
- Для выявления регионарных метастазов надо проводить исследование «сторожевого» лимфоузла с помощью лимфосцинтиграфии.
- Профилактическую лимфаденэктомию проводят только в том случае, если в «сторожевом» лимфоузле найдены микрометастазы.

Толщина опухоли > 4,0 мм

- Расстояние от края опухоли до границ резекции — 3 см.
- Разрез должен достигать фасции, а там где ее нет, —

подлежащей мышцы. Для закрытия раны может потребоваться трансплантация кожи.

- Профилактическая лимфаденэктомия не рекомендуется.
- Терапевтическую лимфаденэктомию проводят при пальпируемых метастазах в лимфоузлы, но в отсутствии отдаленных метастазов.

При подногтевой форме акральной меланомы необходимо производить экзартикуляцию пальцев, иногда с частью плюсневых и пястных костей.

Ампутация конечности при акральной меланоме нецелесообразна. При начальных формах эта калечащая операция не оправдана, а при больших местно-распространенных опухолях не является гарантией от возникновения отдаленных метастазов.

Наиболее сложной проблемой пластики при акральной меланоме является закрытие раневых дефектов в зоне пятки и подошвенной поверхности стопы, где раны заживают длительно, вторичным натяжением с образованием грубых уродующих рубцов, что может приводить к нарушению функции конечности. В таких случаях следует прибегать к методу аутотрансплантации кожно-фасциальными, кожно-мышечными лоскутами с наложением сосудистых анастомозов посредством микрохирургической техники. Функция конечности при этом восстанавливается полностью и в короткие сроки.

Лечение метастазирующей акральной меланомы пока еще не дает удовлетворительных результатов. Лишь 10–25% больных реагируют на монокимиотерапию самыми активными препаратами (дакарбазин, цисплатин, нитрозометилмочевина, винкалкалоиды). Частота ремиссии при комбинированной химиотерапии находится в пределах 20–40%, в основном это частичные ремиссии, полные ремиссии редки, а продолжительность их невелика.

Результаты, полученные при использовании иммуномодуляторов, столь же неудовлетворительны.

В заключение необходимо отметить, что меланома относится к опухолям визуальной локализации и может быть диагностирована без применения какого-либо диагностического оборудования. До сих пор нельзя признать удовлетворительным диагностику меланомы, особенно с распознаванием ранних форм заболевания. Около 75% больных к моменту начала адекватного лечения имеют распространенный процесс, причем I уровень инвазии наблюдается в 1–2% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ. — М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. 91 с.
2. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Басиева Т.Х. и др. Роль некоторых эндогенных и экзогенных факторов в этиологии меланомы кожи // *Вопр. онкол.* 1991. Т. 37. № 11. С. 1050–53.
3. Егоров М.В., Васин В.А., Конкина Е.А. Клинико-морфологическая характеристика акральных меланом // *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2001. Т. 6. № 3–4.
4. Плетнев С.Д., Островцев Л.Д., Королева Л.А. — Медицина, 1989. С. 526–547.
5. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. — Минск: Беларусь, 2000.
6. Tan E., Chua S.H., Lim J.T. Malignant melanoma seen in a tertiary dermatological center // *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2001; Jul.; 30 (4): 414–8.
7. Fiedler H., Wozniak K.D., Taube K.M. Das akrolentiginose Melanom Wiss Beitr. M. Luter. Univ. Halle. Wittenberg, 1986; 92: 69.
8. Balch C.M., Houghton A.N., Soong S.J. et al. Cutaneous Melanoma 3rd ed. Quality Medical Publishing, Inc. St. Louis, Missouri, 1998.
9. Fitzpatrick T.B., Johnson R.A., Wolff K. et al. Clinical Dermatology 3rd ed., 1999.
10. Reed R.J. Acral Lentiginous Melanoma. New concept of Surgical Pathology of the skin — New York, 1976; 89–90.
11. Ishihara K., Saida T., Yamamoto A. Updated statistical data for malignant melanoma in Japan. *Int. J. Clin. Oncol.* 2001, Jun.; 6(3): 109–16.
12. Takahashi M., Seiji Macoto. Malignant melanoma: Adv. Decate Basel, 1983; 150–165.
13. Soon S.L., Solomon A.R. Jr., Papadopoulos D. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease Emory experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003, Feb.; 48(2) 183–8.
14. Friedman R. J., Rigel D.S., Kopf A.W. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin — Cancer (Philad.), 1985. P. 130–51.
15. Avril M.F., Cascinelli N., Cristofolini M. Clinical diagnosis of melanoma. W.H.O. Melanoma Programme Publications. Milano (Italy). 1994. № 3. 28 p.
16. Melanoma — Bethesda — National Cancer Institute. 1993. 33 p.