

В.Г.Черенков, М.А.Локтионова, Т.В.Чистякова, С.А.Тверезовский,
А.А.Ершов, А.С.Александров

МЕЛАНОМА: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

It has been established that skin melanoma incidence in Novgorod region for the last 10-15 years has increased more than twice with 3-4 year cycle of growth, mainly among female population, and in 22% of the patients the physicians of general treatment network failed to diagnose and treat adequately. It has been demonstrated that skin melanoma may be cured successfully when detected in the "horizontal" phase of development. The first experience of cryoapplication combined with surgical method of treatment and that of flowing DNA-cytometry in the evaluation of prognosis are presented.

До недавнего времени меланома (М) считалась одной из агрессивных и «непредсказуемых» опухолей, которая может появиться в любом возрасте, в период полового созревания или беременности и в считанные месяцы привести к смерти. Сегодня взгляд на агрессивность М поколеблен. Предположение W.H.Clark с соавт. [1] о том, что агрессивные формы М (узловая и лентиго-меланомы) являются конечным этапом развития длительно существующих их поверхностных форм находит все большее подтверждение. Переход одной фазы М (горизонтальной) в другую (вертикальную) осуществляется постепенно в срок от 3-7 до 10-15 лет, в течение которого признаки малигнизации большинства невусов как ABCD (асимметричная форма (A), неровность краев (B-border), пестрота окраски (C -color) и постепенный рост (D-diameter – более 6 мм)) могут быть выявлены. Это положение является принципиально важным. Вторым не менее важным положением являются результаты исследований различных авторов, показывавших, что при I-II уровне инвазии (горизонтальной фазе) пятилетняя выживаемость составляет 95-100%, при III уровне — 80%, при IV — 60-70% и при V — 30-50% [2].

Вместе с тем, М кожи для многих территорий остается нерешенной проблемой в связи со следующими обстоятельствами:

— ростом заболеваемости — удвоение частоты М каждые 10 лет почти во всех странах в результате повышения интенсивности ультрафиолетовых, электромагнитных и др. излучений, в том числе «загаропоклонических» традиций;

— высоким уровнем меланомоопасных пигментных пренеоплазм, невусов и пятен среди населения (которые есть практически у каждого);

— отсутствием болезненных ощущений на ранних этапах развития М и, как следствие, поздним обращением и высоким уровнем запущенных форм.

Не случайно многие авторы [3] ставят задачу прежде всего поиска групп риска возникновения М для осуществления эффективной профилактики.

В структуре заболеваемости населения в Новгородской области М составляет у мужчин менее 1%, а у женщин 2,6%, летальность больных в течение одного года жизни достигает более 20% и не имеет тенденции к снижению. Вместе с тем заболеваемость М за последнее десятилетие (1995 — 2004 гг.) увеличилась более чем в два раза с трех-четырёхлетней цикличностью прироста, обусловленной, видимо, солнечной активностью.

Таблица 1
Показатели заболеваемости меланомой кожи населения Новгородской области (1995-2004 гг.)

Показатели	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Абс. число больных	23	32	35	44	40	38	53	36	47	46
На 100 тыс. нас.	3,1	4,3	4,75	5,9	5,48	5,2	7,4	5,0	6,7	6,7
Мужчины	10	6	12	21	16	16	13	13	15	8
На 100 тыс. нас.	2,92	1,7	3,53	6,2	4,76	4,8	3,9	3,9	4,6	2,6
Женщины	13	26	23	23	24	22	40	23	32	38
На 100 тыс. нас.	3,24	6,5	5,78	5,8	6,09	5,6	10,3	5,9	8,4	10,0
Соотношение М:Ж	1:1,3	1:4,3	1:1,9	1:1,09	1:1,5	1:1,4	1:3	1:1,7	1:2,1	1:4,7

Риск заболевания для женского населения был выше, чем для мужского в среднем почти вдвое в соотношении 1: 1,9 (с колебаниями от 1:1,09 до 1:4,7) на фоне выраженной убыли численности мужского населения.

За 10 лет в Новгородской области взято на учет 394 больных меланомой кожи, из них 130 мужчин и у 264 женщин в возрасте от 15 до 85 лет и старше.

На 100 тыс. населения

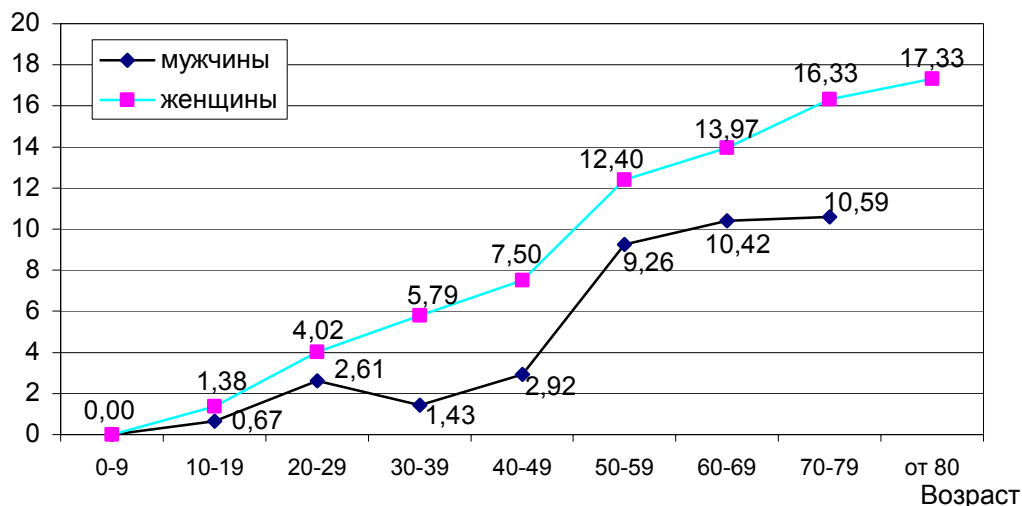


Рис.1. Показатели заболеваемости меланомой кожи по полу и возрастным группам в 2002 — 2004 гг. (на 100 тыс.нас., усредненные)

Как видно на рис.1, кривая заболеваемости мужского населения М кожи по возрастным группам является «двугорбой» — подъёмы в 20-29 лет и в 50 лет и старше, тогда как у женщин заболеваемость М начинает возрастать в 20-29 лет с постепенным приростом в репродуктивном возрасте и дополнительным приростом (более чем в два раза) в менопаузе и климактерическом периоде. Отсутствие заболеваний М кожи у мужчин старше 80 лет в регионе связано, скорее всего, с демографическим «провалом» — мужчины старших возрастных групп умирают в более раннем возрасте (средняя продолжительность жизни мужчин 54 года, женщин — 70 лет).

Выявляемость данной патологии при профилактических осмотрах оказалась весьма невысокой, хотя в последние годы несколько увеличилась и составила чуть более 6%, преимущественно в доврачебных (смотровых) кабинетах и фельдшерско-акушерских пунктах, работники которых прошли трехнедельную подготовку на базе Новгородского областного клинического онкологического диспансера (НОКОД). Важным направлением работы НОКОД стала просветительская работа среди населения с использованием СМИ (ТВ программа «Айболит», рекламный ролик «Скрининг в Вашем возрасте» и др.), выпуск календарей здоровья.

У 22% больных (с колебаниями от 15 до 36%) в общих лечебных учреждениях и косметологическом центре были выполнены при первом обращении неадекватные операции или другое лечение (мази, физиопроцедуры и др.), в том числе у двух молодых женщин после родов.

Несвоевременной оказалась диагностика в трех наблюдениях при локализации М в зоне ногтевого валика и по линии стыка тыла и подошвы стопы по причине низкой онкологической настороженности хирургов общей практики. Констатировано два случая активизации пигментных опухолей после ультрафиолетового воздействия в модных соляриях и услуг косметологов.

Существенные трудности в диагностике даже для онкологов представили ахроматические формы меланом. Только детальный их осмотр через лупу позволил обнаружить точечные пигментные пятна на фоне «мясистой» ярко-красного цвета на дооперационном этапе у трех из четырех больных и поставить правильный диагноз. Ошибочная диагностика и неадекватное лечение привели к тому, что от 15 до 45% больных (с колебаниями по годам) к моменту начала лечения в онкологическом диспансере имели распространенный процесс (III-IV стадии). У 19% больных была узловая меланома, у 72% — поверхностно-распространяющаяся, у 6% — акролентигинозная и в 3% случаев — лентигинозная. Чаще М локализовалась на туловище (43,5%), на нижних конечностях (31,2%), на верхних конечностях (12,9%), на голове и шее (9,7%) и у 2,6% больных без установленной первичной опухоли.

Из анамнеза установлено, что у 52% пациентов М развилась на фоне врожденного пигментного невуса. Симптомы активизации пигментного невуса наступили в сроки за 4-15 месяцев до обращения к врачу. Изменение цвета и величины пигментного образования были основными у 76% больных, изъязвление поверхности и кровоточивость отмечены у 14% больных. На появление ощущений в виде жжения и зуда указывали менее 10% больных.

Основным методом лечения больных М кожи было широкое иссечение опухоли с отступом от краев в зависимости от ее толщины по Бреслоу и морфологическим контролем чистоты краев кожного лоскута. Во избежание рассеивания и девитализации опухолевых клеток при расположении М на голове, шее и вульве, где отступ от краев меньше, эксцизию проводили элетроножом, сделав предварительный коагуляционный вал по внутреннему периметру иссечения. В последнее время иссечению опухоли предшествовало криоапликация до -185°C с использованием аппарата ERBE, экспозиция 3-5 мин. Предварительные данные свидетельствуют о перспективности такого подхода. Хирургическое иссечение проходит почти бескровно со стороны опухоли. Ведется накопление опыта.

У 67,5% больных выполнена пластика местными тканями, у 32,5% — проведена пластика свободным кожным лоскутом. В 26% случаях одновременно выполнена лимфодиссекция при наличии увеличенных лимфатических узлов.

В послеоперационном периоде в последние три года больные получали иммунотерапию или химиотерапию (дакарбазин, мустофоран, ПХТ по схеме BOLD). При появлении сателлитов выполнялись повторные иссечения или криодеструкция.

Пятилетняя выживаемость всей группы больных составила 44,5% (по РФ 52,2%) и находилась в зависимости от глубины инвазии, формы роста опухоли и локализации. По данным популяционного ракового регистра, наибольший показатель трехлетней скорректированной выживаемости оказался при локализации опухоли в области головы и шеи (87,5%), на конечностях (73,6%), на туловище (73,3%).

Таблица 2

Наблюдаемая (Н) и скорректированная (СК) выживаемость больных по локализациям меланомы кожи, зарегистрированных с 01.01.2001 по 01.01.2002 гг.

Локализации	Код по МКБ-10	Абс. число больных	Годы наблюдения					
			1-й		2-й		3-й	
			Н	СК	Н	СК	Н	СК
Общая	C43	51	88,24	90,20	76,47	78,43	68,63	74,51
Голова и шея	C43.0-4	8	87,50	87,50	87,50	87,50	87,50	87,50
Туловище	C43.5	15	80,00	86,67	66,67	73,33	60,00	73,33
Конечности	C43.6-7	19	94,74	94,74	78,95	78,95	68,42	73,68
Неуточненная, первично-множеств.	C43.8-9	9	88,89	88,89	77,78	77,78	66,67	66,67

У мужчин показатели трехлетней выживаемости во всей группе оказались несколько ниже (62,5%), чем у женщин (80%). После нерадикального удаления опухоли и повторного иссечения пятилетняя выживаемость была наихудшей и составила менее 20%.

Первый опыт оценки ploидности ДНК клеток меланом с целью уточнения биологической значимости этого фактора показал, что только диплоидные клетки или их преобладание с низкой пролиферативной активностью обнаружены в 88,8% случаев при поверхностно-распространяющихся формах М с I-II степенями инвазии по Кларку (рис.2б). Анеуплоидное содержание ДНК преобладало (83,3%) при узловых формах М с IV-V уровнями инвазии (рис.2а).

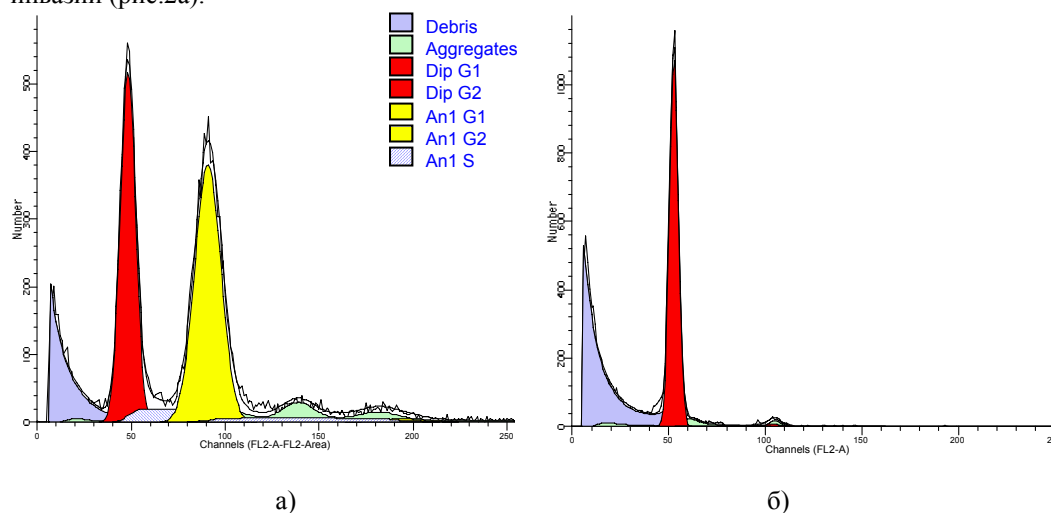


Рис.2. Данные проточной ДНК-цитометрии: а) анеуплоидный тип гистограммы (больная Д., 65лет, меланомы кожи лица, III уровень инвазии по Кларку), б) диплоидный тип гистограммы (больной Ш., 22 года, меланомы кожи туловища, I уровень инвазии)

Все изученные пигментные невусы оказались с диплоидным набором ДНК. Предварительные данные позволяют предполагать о появлении более агрессивных клонов клеток на этапе перехода горизонтальной фазы М в вертикальную.

Выводы

1. Проблема диагностирования и излечения меланомы кожи в Новгородской области в последнее десятилетие приобретают особую актуальность в связи с увеличивающейся частотой заболеваний, в частности среди женского населения (более чем в три раза).
2. Ошибочная диагностика и неадекватное лечение на уровне организаций здравоохранения области общего профиля остается высокой: от 15 до 45% больных к моменту начала лечения в НОКОД имели распространенный процесс.
3. Перспективы своевременной диагностики меланомы связаны с просветительской работой среди населения, в том числе с использованием средств массовой информации, повышением онкологической грамотности медицинских работников для выявления групп риска и необходимости лечения в специализированном учреждении при малейшем подозрении на меланому.
4. Дальнейшее совершенствование методов лечения меланомы кожи и оценки прогноза лежит на путях комплексного подхода и использования новых технологий.

1. Clark W.H., From L., Bernardino E.A., Mihm M.C. // Cancer Research. 1969. №29. P.705-727.
2. Романов О.А., Демидов В.П. Опухоли кожи // Избр. лекции по клинической онкологии. М., 2000. С.696-708.
3. Барчук А.С., Вагнер Р.И., Анисимов В.В. Популяция риска возникновения меланомы кожи // Актуальные вопросы онкологии. (Мат. Междунар. симпозиума). СПб., 1996. С.59-60.