

ГЛАВА 20 МЕЛАНОМА КОЖИ (С43, С51.0, С60.9, С63.2)

Меланома кожи составляет 1–4% в общей структуре злокачественных новообразований человека. Следует отметить, что меланома кожи большой срамной губы, полового члена и мошонки встречается спорадически и на общую эпидемиологическую картину существенного влияния не оказывает.

За последние десять лет ежегодное число случаев заболевания меланомой кожи в Беларуси увеличилось в 1,5 раза: с 461 случая в 2001 году до 676 — в 2010 году.

Из вновь заболевших этой патологией в 2010 году 235 случаев заболевания приходилось на мужчин и 441 — на женщин. У 231 больного (34,2%) установлена I стадия заболевания, у 329 (48,7%) — II, у 52 (7,7%) — III стадия, у 34 (5,0%) — IV стадия заболевания.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости всего населения республики меланомой кожи составил $7,0^{0/0000}$, для мужчин — $5,2^{0/0000}$, для женщин — $8,6^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости — $4,6^{0/0000}$, $3,9^{0/0000}$, $5,2^{0/0000}$ соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 5 050 больных меланомой кожи (1 441 мужчина и 3 609 женщин). Болезненность в целом по республике составила $52,2^{0/0000}$, $32,0^{0/0000}$ — у мужчин и $70,0^{0/0000}$ — у женщин.

В течение года умерло 239 больных (113 мужчин и 126 женщин). Грубый интенсивный показатель смертности составил для всего населения и у мужчин $2,5^{0/0000}$, $2,4^{0/0000}$ — у женщин, а стандартизованный — $1,6^{0/0000}$ для всего населения, $1,9^{0/0000}$ — у мужчин, $1,4^{0/0000}$ — у женщин.

Одногодичная летальность для всего населения была равна 11,1%, у мужчин — 15,7%, у женщин — 8,4%.

Соотношение смертности и заболеваемости меланомой кожи выглядело следующим образом: 0,35 — среди всего населения, 0,48 — у мужчин, 0,29 — у женщин.

180. Гистологическая классификация (приведены наиболее часто встречающиеся гистологические типы).

Меланома *in situ*.

Злокачественная меланома без дополнительных уточнений (далее — БДУ).

Поверхностно распространяющаяся меланома.

Узловая меланома.

Лентигино меланома, злокачественная.

Акральная лентигинозная меланома.

Десмопластическая меланома.

Эпителиоидно-клеточная меланома.

Веретенноклеточная меланома.

Баллоноклеточная меланома.

Голубой невус, злокачественный.

Злокачественная меланома в гигантском пигментном невусе.

Беспигментная меланома.

Злокачественная меланома регрессирующая.

Злокачественная меланома в пограничном невусе.

Лентигиозная меланома слизистой оболочки.

Смешанная эпителиоидная и веретеночлеточная меланома.

181. TNM классификация.

181.1. T – первичная опухоль.

Степень распространения первичной опухоли классифицируется после иссечения (pT).

pTX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

pT0 – первичная опухоль не определяется.

pTis – меланома in situ (I уровень инвазии по Clark) (атипичная меланоцитарная гиперплазия, тяжелая меланоцитарная дисплазия, неинвазивное злокачественное поражение).

Примечание. pTX включает срезанную или регрессировавшую меланому.

pT1 – меланома толщиной 1 мм или менее.

pT1a – уровень инвазии по Clark II или III без изъязвления.

pT1b – уровень инвазии по Clark IV или V или с изъязвлением.

pT2 – меланома толщиной более 1 мм, но не превышающая 2 мм.

pT2a – без изъязвления.

pT2b – с изъязвлением.

pT3 – меланома толщиной более 2 мм, но не превышающая 4 мм.

pT3a – без изъязвления.

pT3b – с изъязвлением.

pT4 – меланома толщиной более 4 мм.

pT4a – без изъязвления.

pT4b – с изъязвлением.

181.2. N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастаз только в 1 лимфатическом узле.

N1a – клинически не выявляемый (микроскопический) метастаз.

N1b – клинически явный (макроскопический) метастаз.

N2 – метастазы только в 2-3 регионарных лимфатических узлах или транзитные метастаз (ы) или сателлит (ы).

N2a – клинически не выявляемые (микроскопический) метастазы.

N2b – клинически явные (макроскопический) метастазы.

N2c – сателлит(ы) или транзитные метастазы без метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N3 – метастазы в 4-х и более регионарных узлах, или конгломерат метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, или

транзитные метастазы или сателлит(ы) с метастазами в регионарном лимфатическом узле (узлах).

Примечание. К сателлитам относятся опухолевые гнезда или узлы (макро-или микроскопические) в пределах 2 см от первичной опухоли. Транзитные метастазы располагаются в коже или подкожной клетчатке на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, но не далее уровня регионарных лимфатических узлов.

181.3. M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1a – метастазы в коже, подкожной клетчатке или в отдаленных лимфатических узлах.

M1b – метастазы в легком.

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

181.4. pN – регионарные лимфатические узлы.

pN-категории соответствуют N-категориям.

PN0 – гистологическое исследование обычно включает 6 и более регионарных лимфатических узлов. Если лимфатические узлы не поражены, а их количество меньше 6, это классифицируется как pN0. Если N-категория устанавливается на основании данных биопсии сторожевого лимфатического узла без подмышечной лимфодиссекции, это классифицируется как pN0(sn). При одиночном метастазе, который был установлен путем биопсии сторожевого узла, указывается pN1(sn).

181.5. pM – отдаленные метастазы

pM-категории соответствуют M-категориям.

181.6. Резюме (таблица 60).

Таблица 60

pT1a	≤1 мм, уровень инвазии II или III, без изъязвления
pT1b	≤1 мм, уровень инвазии IV или V, или изъязвление
pT2a	>1–2 мм, без изъязвления
pT2b	>1–2 мм, с изъязвлением
pT3a	>2–4 мм, без изъязвления
pT3b	>2–4 мм, с изъязвлением
pT4a	>4 мм, без изъязвления
pT4b	>4 мм, с изъязвлением
N1	1 лимфатический узел
N1a	микроскопический метастаз
N1b	макроскопический метастаз
N2	2–3 лимфатических узла или сателлиты/транзитные метастазы, без поражения лимфатических узлов
N2a	микроскопические метастазы
N2b	макроскопические метастазы

N2c	сателлиты или транзитные метастазы без поражения лимфатических узлов
N3	≥ 4 лимфатических узлов; конгломерат; сателлиты или транзитные метастазы с поражением лимфатических узлов

181.7. Группировка по стадиям (таблица 61).

Таблица 61

Стадия 0	p Tis	N0	M0
Стадия I	p T1	N0	M0
Стадия IA	p T1a	N0	M0
Стадия IB	p T1b	N0	M0
	p T2a	N0	M0
Стадия IIА	p T2b	N0	M0
	p T3a	N0	M0
Стадия IIВ	p T3b	N0	M0
	p T4a	N0	M0
Стадия IIС	p T4b	N0	M0
Стадия III	любая pT	N1-3	M0
Стадия IIIА	p T1a–4a	N1a, 2a	M0
Стадия IIIВ	p T1a–4a	N1b,2b, 2c	M0
	p T1b–4b	N1a, 2a, 2c	M0
Стадия IIIС	p T1b–4b	N1b, 2b	M0
	любая pT	N3	M0
Стадия IV	любая pT	любая N	M1

182. Диагностические мероприятия.

Осмотр кожных покровов всего тела, в том числе волосистой части головы, половых органов и перианальной зоны;

пальпация всех доступных групп лимфатических узлов (шейных, подмышечных, пахово-бедренных и др.);

рентгенографическое исследование органов грудной клетки;

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов или КТ таза при метастазах в пахово-подвздошных лимфатических узлах;

цитологическое исследование мазков-отпечатков новообразования (при изъязвленной поверхности опухоли);

при отсутствии изъязвления – эксцизионная биопсия со срочным интраоперационным гистологическим исследованием;

при наличии увеличенных или измененных (данные УЗИ) лимфатических узлов с целью подтверждения метастатического характера их поражения выполняется тонкоигольная аспирационная биопсия (при неинформативности – эксцизионная биопсия увеличенного лимфатического узла);

при наличии отдаленных метастазов и/или клинических симптомов обоснованы дополнительные методы обследования (остеосцинтиграфия, КТ органов грудной и брюшной полостей, КТ или МРТ головного мозга).

Лабораторные исследования:

группа крови и резус-фактор;

серореакция на сифилис;

общий анализ крови;

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови (общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, электролиты – К, Na, Ca, Cl);

коагулограмма (по показаниям);

ЭКГ.

183. Общие принципы лечения.

Основной метод лечения меланомы кожи – хирургический. При метастатических формах заболевания используются хирургические, лекарственные методы в самостоятельном виде или в форме комбинированного и комплексного лечения.

183.1. Особенности анестезиологического обеспечения:

оперативные вмешательства по поводу меланомы кожи выполняются под наркозом;

при отсутствии клинических признаков меланомы эксцизионная биопсия пигментных новообразований кожи выполняется под местной анестезией (инъекционная игла никогда не должна вводиться в пигментное новообразование или под него);

при наличии клинических признаков, указывающих на возможный злокачественный характер опухоли, эксцизионная биопсия выполняется под наркозом.

183.2. Стандартные хирургические вмешательства.

183.2.1. При эксцизионной биопсии опухоль иссекают эллипсоидным разрезом, отстоящим на 2-3 мм от краев образования. Срочное гистологическое исследование, несомненно, даёт преимущество немедленного ответа и позволяет выполнить своевременное радикальное хирургическое вмешательство (в этот же день). При решении вопроса о необходимости его выполнения следует учитывать вероятность ошибочного диагноза при срочном гистологическом исследовании и/или затруднения правильного определения рТ по парафиновым препаратам. Если диагноз меланомы установлен по парафиновым препаратам адекватное хирургическое вмешательство выполняется в кратчайшие сроки после получения заключения.

183.2.2. При иссечении опухоли отступление от краев составляет:

меланома *in situ* – 0,5 см,

меланома толщиной ≤1,0 мм – 1,0 см,

меланома толщиной 1,01 - 2 мм – 1-2 см,

меланома толщиной более 2 мм – не менее 2 см.

183.2.3. При больших изъязвленных меланоммах опухоль иссекают отступя от клинически определяемого ее края на менее 3 см (для дистального направления от регионарных лимфатических узлов) и не менее 4-5 см (для проксимального направления от регионарных лимфатических узлов).

Меланому удаляют единым блоком с окружающей кожей, подкожной клетчаткой и мышечной фасцией или апоневрозом.

183.2.4. При локализации меланомы на пальцах кисти и стопы выполняется ампутация, экзартикуляция пальцев (при небольшой поверхностной меланоме возможно выполнение органосохраняющей операции с применением пластических операций).

183.2.5. При расположении опухоли на коже ушной раковины в верхней или центральной части удаляется вся ушная раковина.

183.2.6. При образовании обширного раневого дефекта, который невозможно устранить сведением краев раны, выполняется один из видов кожной пластики:

свободным кожным лоскутом (при локализации опухоли на нижней конечности свободный кожный лоскут заготавливается на бедре противоположной конечности или в других донорских зонах);

местными тканями;

комбинированная кожная пластика;

пластика перемещенными островковыми лоскутами или аутоотрансплантация комплексов тканей с использованием микрохирургической техники.

182.2.7. Лимфодиссекция выполняется при наличии метастазов в лимфатических узлах или поражении сторожевого лимфатического узла и производится одновременно с удалением первичного опухолевого очага.

Профилактическая лимфодиссекция выполняется при локализации первичного опухолевого очага на коже в проекции лимфатического регионарного коллектора и наличии признаков, свидетельствующих о высокой вероятности метастазирования (изъязвленные опухоли толщиной более 2 мм с или без инфильтрации подлежащих тканей).

Стандартные хирургические вмешательства на регионарном лимфатическом аппарате.

Стандартными хирургическими вмешательствами на лимфатическом аппарате являются:

подключично-подмышечно-подлопаточная

подвздошно-пахово-бедренная, классическая радикальная шейная (операция Крайла), модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция III типа (футлярно-фасциальная шейная). Пахово-бедренная лимфодиссекция выполняется исключительно в виде профилактического вмешательства. При подвздошно-пахово-бедренной лимфодиссекции лимфатические узлы удаляются до уровня бифуркации аорты. Отсроченная лечебная лимфодиссекция выполняется при развитии метастазов в регионарных лимфатических узлах после излечения первичного опухолевого очага.

183.3. Лучевая терапия.

183.3.1. Лучевая терапия применяется преимущественно с паллиативной целью с использованием следующих режимов фракционирования:

СОД 60 Гр за 30 фракций при РОД 2 Гр в течение 6 недель;

СОД 50 Гр за 20 фракций при РОД 2,5 Гр в течение 4 недель;

СОД 48 Гр за 20 фракций при РОД 2,4 Гр в течение 4 недель;

СОД 30 Гр за 5 фракций при РОД 6 Гр в течение 2,5 недель (облучение проводится 2 раза в неделю).

183.3.2. Дистанционная лучевая терапия в СОД 60 Гр (РОД 2 Гр) может использоваться в качестве адъювантного послеоперационного воздействия на область регионарного лимфатического коллектора. Показанием к ее применению являются:

резекция околоушной слюнной железы по поводу макроскопически определяемых метастазов;

метастазы в 4 и более в регионарных лимфатических узлах;

метастазы с макроскопически определяемым экстракапсулярным распространением;

реализовавшийся после лимфаденэктомии повторный регионарный метастаз (облучение проводится после его хирургического удаления).

183.4. Лечение по стадиям.

183.4.1. I и II стадии (pT1-4 N0 M0):

хирургическое иссечение первичного опухолевого очага (при необходимости выполняется кожная пластика).

183.4.2. III стадия (любая pT N1-3 M0):

хирургическое иссечение первичного опухолевого очага (включая сателлиты и транзиторные метастазы) + регионарная лимфодиссекция ± послеоперационная лучевая терапия на область пораженного лимфатического коллектора СОД 60 Гр;

при наличии множественных транзитных метастазов (N2c) на нижней конечности возможно применение регионарной перфузионной химиотерапии.

183.4.3. IV стадия (любая pT любая N M1):

при компенсированном общем состоянии пациентов и отсутствии выраженного синдрома опухолевой интоксикации проводится комплексное лечение по индивидуальным схемам с применением химиотерапии, химиоиммунотерапии в обычных или модифицированных условиях (гипертермия, гипергликемия и др.), паллиативная лучевая терапия;

у компенсированных пациентов с солитарными висцеральными метастазами возможно их хирургическое удаление;

паллиативные хирургические вмешательства выполняются по санитарным показаниям или в связи с осложненным течением болезни.

183.5. Схемы лекарственной терапии генерализованных форм меланомы:

183.5.1. Цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 2-5-й дни;

винбластин $1,6 \text{ мг/м}^2$ внутривенно струйно в 1-5-й дни;

дакарбазин 800 мг/м^2 , 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день;

циклы повторяют каждые 3 недели.

183.5.2. Дакарбазин $200\text{--}250\text{ мг/м}^2$ внутривенно 15-30 мин с 1-го по 5-й день;

цикл повторяют каждые 3 недели (через 28 дней после начала предыдущего цикла).

183.5.3. Темозоламид 150 мг/м^2 внутрь с 1-го по 5-й день

При удовлетворительной переносимости второй и последующие курсы – по 200 мг/м^2 внутрь с 1-го по 5-й день;

цикл повторяют каждые 3 недели (через 28 дней после начала предыдущего цикла).

183.5.4. Паклитаксел 175 мг/м^2 внутривенно в течение 3 ч в 1-й день с премедикацией;

карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин после введения паклитаксела в 1-й день;

цикл повторяют каждые 3 недели

183.5.5. Интерлейкин-2 $1,0\text{ мг/м}^2$ подкожно в 1–4-й дни;

интерферон- α $5\times 10^6\text{ МЕ/м}^2$ подкожно в 1–5-й дни, 7, 9, 11, 13-й дни;

цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–4-й дни;

винбластин $1,6\text{ мг/м}^2$ внутривенно струйно в 1–4-й дни;

дакарбазин 800 мг/м^2 , 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день;

циклы повторяют каждые 3 недели.

183.5.6. У больных со статусом 0-1 по шкале ECOG с уровнем ЛДГ, не превышающим 1,5 верхней границы нормы возможно проведение химиотерапии с введением высоких доз интерлейкина-2:

183.5.6.1. Дакарбазин 850 мг/м^2 , 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день;

цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–4-й дни;

интерлейкин-2 по 9 мг/м^2 в/в, 4-часовая инфузия в 1-5-й дни;

циклы повторяют каждые 3 недели.

или

183.5.6.2. Дакарбазин 850 мг/м^2 , 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день;

цисплатин 20 мг/м^2 внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–4-й дни;

интерлейкин-2 в режиме постепенного снижения дозы

18 мг/м^2 в/в, 20-часовая инфузия 1-й день;

9 мг/м^2 в/в, 4-часовая инфузия 2-й день;

по 4 мг/м^2 в/в, 4-часовая инфузия 3, 4-й дни;

циклы повторяют каждые 3 недели.

183.5.7. Лечение рецидивов заболевания

183.5.7.1. При реализации метастазов в регионарных лимфатических узлах выполняется лимфодиссекция \pm адьювантная лучевая терапия на область удаленного лимфатического коллектора;

183.5.7.2. При наличии резидуальной опухоли после лимфодиссекции, а также изначально нерезектабельных регионарных метастазах возможно проведение лучевой и лекарственной терапии в соответствии с принципами лечения генерализованной формы меланомы;

183.5.7.3. При наличии отдаленных метастазов лечение осуществляется по индивидуальным программам (химиотерапия, иммунотерапия, химиоиммунотерапия, общая и локальная гипертермия, гипергликемия, лучевая терапия, фотодинамическая терапия, радиочастотная абляция и др.);

183.5.7.4. У компенсированных пациентов с солитарными висцеральными метастазами возможно их хирургическое удаление;

183.5.7.5. При метастазах в головном мозгу в зависимости от клинической ситуации возможны резекция метастаза, стереотаксическая радиохirurgия, облучение всего головного мозга, химиолучевое лечение (см. гл. Новообразования центральной нервной системы).

184. Наблюдение, сроки и объем обследования.

184.1. Меланома *in situ*:

ежегодный осмотр кожных покровов;

обучение пациента методам самообследования кожных покровов и его ежемесячное проведение.

184.2. Стадия IA-IIA

анамнез и физический осмотр с акцентом на состояние кожи и всех доступных пальпации групп лимфатических узлов каждые 3-12 мес. в течение первых пяти лет (далее один раз в год);

обучение пациента методам самообследования кожных покровов и его ежемесячное проведение.

184.3. Стадия IIB-III

анамнез и осмотр с акцентом на состояние кожи и всех доступных пальпации групп лимфатических узлов

каждые 3-6 мес. в течение первых двух лет;

каждые 4-12 мес. в течение третьего года и далее ежегодно

рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, общий анализ крови, уровень ЛДГ в сыворотке крови – каждые 6-12 мес.

При метастатической форме меланомы желательна ежегодная МРТ головного мозга.

184.4. При локализованной форме меланомы толщиной не более 1,5 мм по Breslow наблюдение осуществляется не менее 5 лет после завершения лечения. В остальных случаях – 10 лет.

Пациенты должны быть информированы о необходимости использовать средства индивидуальной защиты от ультрафиолетового излучения, а также обучены методам самоконтроля периферических лимфатических узлов и кожных покровов.