

ОПУХОЛИ КОЖИ

Эпидемиология.

Рак кожи – самое часто встречающееся онкологическое заболевание, при этом отмечается устойчивая динамика роста заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи. В Российской Федерации рак кожи занимает первое место в структуре онкологических заболеваний, составляя 12,6% среди всех форм злокачественных новообразований, при этом среди мужчин занимает по частоте третье место, уступая раку легкого и раку предстательной железы, у женщин находится на втором месте после рака молочной железы.

Заболеваемость раком кожи в мире не одинаковая, например, в России – 53,6 на 100 000, в США – 300 на 100 000, а в Австралии – более 1000 на 100 000 населения. Такой высокий показатель для Австралии связывают с истончением озонового слоя над материком, и, как следствие, повышенным воздействием ультрафиолета на кожу.

Гистологические типы рака кожи разнообразны. Среди них можно выделить:

Эпителиальные (96%)

- Базальноклеточный рак (80%)
- Плоскоклеточный рак (16%)

Неэпителиальные (4%).

Другие типы злокачественных опухолей включают:

саркому Капоши, рак сальных желез и рак из клеток Меркеля.

Основной **фактор риска** и причина возникновения – инсоляция (воздействие УФ лучей). Существуют и другие факторы, такие как:

- Возраст
- Цвет кожи
- Характер образа жизни
- Иммуносупрессия
- Повышенная чувствительность к ультрафиолету
- Генетическая предрасположенность

Базальноклеточный рак.

Это злокачественная опухоль кожи, которая редко метастазирует (0.028-0.55%). Регионарные и отдаленные метастазы базальноклеточного рака кожи могут возникать при крайне распространенных, как правило, рецидивных формах опухолей. Растет данная опухоль медленно, характеризуется местно-инвазивным ростом, иногда формируя язву с возможными кровотечениями.

Ранние формы имеют вид папул или узелков с вдавленным центром, в котором возможно формирование язв. При отсутствии лечения инвазирует и разрушает прилежащие ткани. Длительно существующие образования, как правило, изъязвляются. Вокруг образования нередко можно обнаружить телеангиоэктазии или очаги солнечного дерматоза.

Плоскоклеточный рак кожи часто возникает в зоне поврежденной кожи после ожогов, ранений, хронических воспалительных процессов. Растет значительно быстрее, чем базалиома. Чаще имеет вид плотного экзофитного образования с потерей кожного рисунка, округлой формы с гиперкератозом в вершине или с папилломатозными разрастаниями. По сравнению с базально-клеточным раком имеет значительно более высокий риск метастазов (2-6%) и смерти. Частота метастазирования зависит от распространенности и степени дифференцировки

опухоли. Отдаленные метастазы составляют примерно 15% от всех метастазов ПКР и обычно поражают легкие, головной мозг или кости. Размер опухоли 2 см и более утраивает риск метастазов. Метастатический рак имеет плохой прогноз и требует комплексного лечения с системной ПХТ. Около 50% всех случаев смерти от ПКР составляет генитальная локализация первичной опухоли.

Клинические формы рака кожи.

Выделяют следующие основные клинические формы базальноклеточного рака кожи.

- Узелково-язвенная (наиболее частая – до 75%)
- Поверхностная
- Экзофитная
- Инфильтрирующая
- Склеродермоподобная
- Пигментированная
- Кистозная

Основные клинические формы плоскоклеточного рака кожи:

- Поверхностная
- Инфильтрирующая
- Папиллярная

Диагностика.

Диагностика рака кожи основывается на данных анамнеза, клинических проявлениях заболевания и морфологическом исследовании опухоли. Способы получения материала для морфологического исследования при данном заболевании следующие:

- Цитологическое исследование (путем соскоба с поверхности изъязвления или пункции опухоли с нанесением полученного биологического материала на предметное стекло, окраской и цитологическим исследованием).
- Биопсия опухоли с гистологическим исследованием (забор материала предпочтительно выполнять с помощью специального инструмента - конхотома или методом панч биопсии, возникающее при этом небольшое капиллярное кровотечение легко останавливается путем прижатия и непродолжительной повязки).

Стадирование.

Для процедуры стадирования немеланомных опухолей кожи обязательно морфологическое подтверждение диагноза. Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра и инструментальных исследований. Стадии рака кожи (кроме кожи века, включая спайку век, кожи перианальной области, вульвы и полового члена) определяются по следующим критериям.

Стадия 0. Опухоль поражает только эпидермис (Tis – рак in situ), не распространяясь на дерму.

Стадия I. Размер опухоли менее 2 см без поражения лимфоузлов или других органов.

Стадия II. Размер опухоли более 2 см, но менее 4 см без поражения лимфоузлов или других органов.

Стадия III. Распространение опухоли на нижележащие ткани (мышцы, кости, хрящи) и/или метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле размерами 3 см или менее в наибольшем измерении.

Стадия IV. Опухоль любого размера с поражением других органов и/или распространенный метастатический процесс в регионарных лимфатических узлах шеи.

Лечение.

Основной метод лечения больных раком кожи – **хирургический**. Основным принципом является радикальное удаление опухоли с достижением наилучших эстетических и функциональных результатов. При иссечении опухоли необходимо отступать минимум на 6 мм от края новообразования при начальных формах рака кожи. Наиболее сложные зоны для данного метода лечения – веки, угол глаза, область носа, губы, наружный слуховой проход. После удаления очага необходимо изучить края резекции так как неадекватное иссечение приводит к возникновению рецидивов. Одним из методов хирургического удаления рака кожи является микрографическая хирургия Моса (Mohs). Метод получил название по фамилии разработавшего его автора. При удалении рака кожи по методу Моса изучение краев резекции проводится непосредственно во время операции и в случае обнаружения в каком либо участке раны элементов опухоли прицельно производится дополнительно удаление тканей именно в данной зоне до получения свободного от опухоли края резекции.

Лучевая терапия.

Метод лучевого лечения при раке кожи эффективен в самостоятельном плане при лечении пациентов с ранними формами заболевания, характеризуется хорошими эстетическими и функциональными результатами. Используется, как правило, у пациентов с наличием противопоказаний к хирургическому лечению (косметически значимые зоны, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, отказ пациента от операции). При местно-распространенных формах заболевания метод применяется в случае невозможности выполнения хирургического удаления опухоли.

Криодеструкция опухоли.

Метод криодеструкции путем глубокого локального охлаждения опухоли до температуры ниже минус 40 град С применяется по показаниям у пациентов с начальными формами рака кожи, имеющими четкие границы. Выполняется в соответствии с современными научно-обоснованными методиками криогенного лечения. В качестве хладагента, как правило, используется жидкий азот (температура минус 196 град. С). Криогенный метод характеризуется хорошими эстетическими и функциональными результатами, малотравматичен, хорошо переносится пациентами пожилого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Применение метода эффективно также при первично-множественном раке кожи.

Электрокоагуляция и лазерная деструкция применяются при поверхностно расположенных формах базальноклеточного рака кожи, опухолях с низким риском рецидива, размерами менее 1 см.

Лекарственная терапия.

Местные цитостатики, 5% имиквимод, 5% крем 5-фторурацила 2 раза в день в течение нескольких недель, инъекции интерферона. Местное лекарственное лечение рака кожи применяется при поверхностных опухолях в I стадии заболевания, при новообразованиях с низким риском рецидива.

При лечении метастатических и рецидивирующих неоперабельных форм базальноклеточного рака кожи применяют таргетный препарат Висмодегиб.

Прогноз.

Прогноз при раке кожи зависит от распространенности, морфологической формы опухоли, возникновения рецидивов и метастазов. При начальных формах базальноклеточного рака кожи стойкое излечение достигается у 98-99% больных. При местно-распространенных, рецидивных формах базальноклеточного рака кожи, плоскоклеточном раке кожи с наличием метастазов прогноз заболевания ухудшается, возрастает число повторных рецидивов заболевания и прогрессирование опухоли может стать причиной неблагоприятного исхода.

Меланома.

Меланома — это злокачественная опухоль, возникающая из меланоцитов и клеток невуса. Развивается как из невуса, так и на неизменной коже. Является причиной 75% смертей от злокачественных новообразований кожи

Меланомоопасные невусы

- Пограничный пигментный невус
- Синий невус
- Невус Ота
- Невус Ито
- Гигантский пигментный невус
- Предраковый меланоз Дюбрея (лентиго)

Заболеваемость

- Россия - 7,76 на 100 000 нас. (прирост за 10 лет 43,5% (11392 в 2018)
- США - 20-30 на 100 000 (76.000 в 2014)
- Израиль - 40 на 100 000
- Австралия - 57 на 100 000

Клиническая классификация

- Поверхностно распространяющаяся меланома
- Лентиго меланома
- Узловая меланома
- Акральная меланома (дистальные области конечностей)
- Мукозная меланома (ротовая полость, пищевод, анус, влагалище, конъюнктивы глаза)

Диагностика.

При диагностике меланомы опухоль не должна травмироваться, подвергаться пункции, соскобам, механическим воздействиям, так как это способствует отрыву злокачественных клеток и метастазированию. Особое значение имеет визуальная диагностика. Основные признаки опухоли легко запомнить и определить при осмотре, используя правило **ABCDE**:

A — asymmetry, асимметричность опухоли

B — border irregularity, неровный край

C — color, неодинаковый цвет разных частей опухоли

D — diameter, диаметр опухоли более 6 миллиметров (признак не обязателен)

E — evolving, изменения пигментного образования

Норма		Патология
	Asymmetry Асимметрия	
	Border Границы	
	Color Цвет	
	Diameter Диаметр	
	Evolving Развитие	

В меланому может перерождаться невус, в этом случае будут появляться симптомы его малигнизации:

- бурный рост
- изменение пигментации и формы
- появление ощущений в области невуса (зуд, жжение, покалывание)
- появление выростов, трещин, кровотечений, выпадение волос из невуса.

Для меланомы кожи определено две фазы развития: горизонтальная (3-7 лет ПРМ 10-15 лет лентиго) и вертикальная.

Степень инвазии по Кларку.

- I – неинвазивная опухоль, ограниченная эпидермисом
- II – инвазия сосочкового слоя дермы
- III – инвазия пространства между сосочковым и сетчатым слоями дермы
- IV – инвазия сетчатого слоя
- V – инвазия подкожно-жировой клетчатки

Классификация.

Определение распространенности заболевания проводится по Международной TNM классификации злокачественных опухолей. От стадии опухолевого процесса зависит тактика лечения больного и прогноз заболевания.

T – первичная опухоль.

Степень распространенности опухоли классифицируют после ее хирургического иссечения (pT).

При проведении гистологического исследования первичной меланомы кожи должны быть указаны следующие характеристики:

1. Определение максимальной толщины опухоли в мм по Бреслоу;
2. Определение уровня инвазии по Кларку;
3. Наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли;
4. Определение митотического индекса (количество митозов на 1 мм²) при толщине опухоли до 1 мм включительно;
5. Наличие транзиторных или сателлитных метастазов;
Оценка краев резекции на наличие опухолевых клеток.

pT – первичная опухоль

pTx Первичная опухоль не может быть оценена

pT0 Нет признаков первичной опухоли

pTis Меланома in situ (I уровень по Кларку)

pT1 Опухоль толщиной не более 1 мм

pT1a Опухоль толщиной менее 0,8 мм без изъязвления

pT1b Опухоль толщиной менее 0,8 мм с изъязвлением или опухоль толщиной 0,8 мм или более, но не более 1 мм, с изъязвлением или без изъязвления

pT2 Опухоль толщиной более 1 мм, но не более 2 мм

pT2a Без изъязвления

pT2b С изъязвлением

pT3 Опухоль толщиной более 2 мм, но не более 4 мм

pT3a Без изъязвления

pT3b С изъязвлением

pT4 Опухоль толщиной более 4 мм

pT4a Без изъязвления

pT4b С изъязвлением

N – регионарные лимфатические узлы

Nx Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1 Есть метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле или опухолевый сателлит либо транзиторный метастаз без метастазов в регионарных лимфатических узлах

N1a Метастаз выявлен только при микроскопическом исследовании (без клинических признаков)

N1b Метастаз выявлен при макроскопическом исследовании (с клиническими признаками)

N1c Опухолевый сателлит либо транзиторный метастаз без метастазов в регионарных лимфатических узлах

N2 Есть метастазы в 2 либо 3 регионарных лимфатических узлах или опухолевый сателлит либо транзиторный метастаз с метастазами в регионарных лимфатических узлах

N2a Метастазы выявлены только при микроскопическом исследовании

N2b Метастазы выявлены при макроскопическом исследовании

N2c Опухолевый сателлит либо транзиторный метастаз с метастазом в 1 регионарном лимфатическом узле

N3 Есть метастазы в 4 либо более регионарных лимфатических узлах или слившиеся регионарные лимфатические узлы с метастазами или опухолевый сателлит (сателлиты) либо транзиторных метастаз (метастазы) с метастазами в 2 или более регионарных лимфатических узлах

N3a Метастазы выявлены только при микроскопическом исследовании

N3b Метастазы выявлены при макроскопическом исследовании

N3c Опухолевый сателлит (сателлиты) либо транзиторный метастаз с метастазами в 2 или более регионарных лимфатических узлах

Опухолевый сателлит при меланоме кожи – это отдельно расположенное и определяемое при макро- или микроскопическом исследовании скопление опухолевых клеток или опухолевый узелок на расстоянии не более 2 см от первичной опухоли.

Транзиторный метастаз при меланоме кожи – это опухолевый узел, не связанный с первичной опухолью и находящийся в коже или подкожных тканях на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, но не дистальнее регионарных лимфатических узлов.

M – отдаленные метастазы

M0 Нет отдаленных метастазов

M1 Есть отдаленный метастаз

M1a Отдаленный метастаз в коже, подкожных тканях либо лимфатическом узле (узлах), исключая регионарные лимфатические узлы

M1b Отдаленный метастаз в легком

M1c Отдаленный метастаз в других областях, исключая центральную нервную систему

M1d Отдаленный метастаз в центральной нервной системе

Суффиксы для категории M:

(0) – уровень ЛДГ не повышен

(I) – уровень ЛДГ повышен

Например, подкатегория M1a(I) означает: есть метастазы в коже, подкожных тканях или лимфатическом узле (узлах), исключая регионарные лимфатические узлы, и уровень ЛДГ повышен.

Если уровень ЛДГ не известен или его не определяли, суффикс не используют.

Группировка по стадиям заболевания

Стадия 0	pTis	N0	M0	
Стадия IA	pT1a	N0	M0	
	pT1b	N0	M0	
Стадия IB	pT2a	N0	M0	
Стадия IIA	pT2b	N0	M0	
	pT3a	N0	M0	
Стадия IIB	pT3b	N0	M0	
	pT4a	N0	M0	
Стадия IIC	pT4b	N0	M0	
Стадия III	Любая pT	N1,N2,N3	M0	
Стадия IIIA	pT1a, pT1b, T2a	N1a, N2a	M0	
Стадия IIIB	pT1a, pT1b, T2a	N1b, N2a, N2b	M0	
	pT2b-T3a	N1, N2a, N2b	M0	
Стадия IIIC	pT1a, pT1b, T2a	N2c, N3	M0	
	pT2b-T3a			
	pT3b-T4a	N1, N2, N3	M0	
	pT4b	N1, N2	M0	
Стадия IIID	pT4b	N3	M0	
Стадия IV	Любая pT	Любая N	M1	

Лечение.

Основным методом лечения больных с локализованными формами меланомы является хирургическое удаление опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта. Для реконструкции дефектов при удалении меланомы используют различные методы кожной пластики включая перемещение скользящих кожных лоскутов, ротационные лоскуты, кожно-жировые лоскуты с осевым кровоснабжением, а также свободные кожные лоскуты. Удаление опухоли выполняется с определенными отступами в пределах здоровой ткани. В зависимости от толщины меланомы при удалении необходимо соблюдать следующие отступы от края опухоли:

- ≤ 1 мм - край 1 см
- 1-2 мм – край от 1 до 2 см
- < 2 мм - край от 2 до 3 см

При локализации на лице – как минимум 1 см.

В случае сомнений в злокачественности процесса выполняют эксцизионную биопсию, полное удаление пигментного образования с отступом 3 мм в пределах здоровой ткани от края новообразования. Если при гистологическом подтверждается диагноз меланомы, то выполняется повторная операция с рекомендуемым отступом в пределах здоровой ткани.

Хирургическая тактика при различных стадиях:

- Стадия II (10 летняя выживаемость 70-80%)

При инвазии на глубину более 1 мм, изъязвлении необходимо выполнить биопсию сторожевых лимфатических узлов (расположенных вблизи опухоли), в случае их поражения показано удаление всех оставшихся лимфатических узлов этой области. Некоторые врачи могут рекомендовать рутинное удаление всех близлежащих лимфатических узлов при II стадии меланомы, хотя ценность такой методики еще не доказана.

- Стадия III (N1a – 10-летняя выживаемость 50-60%, N2-3 – 30-40%)

При этой стадии меланомы, кроме иссечения первичной опухоли, удаляются все регионарные лимфатические узлы.

Лекарственная терапия.

При меланоме кожи благоприятного прогноза, имеющим низкий риск прогрессирования заболевания (IA, IB, IIA стадии) адъювантная терапия не рекомендована. Адъювантное лекарственное лечение рекомендуется предлагать пациентам с высоким и промежуточным риском прогрессирования после радикального хирургического лечения. В качестве адъювантной лекарственной терапии меланомы используют таргетную и иммунотерапию.

- Таргетная терапия назначается при выявленной мутации BRAF V600E - комбинация ингибиторов BRAF и MEK – дабрафениб\траметиниб в течение 1 года
- Иммунотерапия проводится блокаторами рецепторов Т лимфоцитов PD1, что приводит к активации Т клеточного иммунитета против клеток меланомы. Препараты этой группы - Ниволумаб и Пембролизумаб

Лечение распространенных форм меланомы.

- Стадия IV (10-летняя выживаемость менее 5%)

Полностью излечить больных с такой распространенностью меланомы невозможно. Хирургическим методом возможно удалить крупные опухолевые узлы,

возможность удаления метастазов из внутренних органов зависит от их расположения и симптомов. Ряду больных с паллиативной целью применяют лучевую и химиотерапию. Ипилимумаб, препарат таргетной терапии, блокирующий CTLA-4, а также блокаторы PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб), которые регулируют Т-клеточный иммунный ответ улучшают показатели выживаемости. Пациенты с метастатической меланомой и доказанной BRAF V600E мутацией могут с успехом получать таргетную терапию ингибиторами BRAF, MEK и др.

Прогноз.

Факторы плохого прогноза при меланоме следующие:

- заболевание в возрасте старше 65 лет
- локализация в области головы, шеи, плеча, спины (чаще среди мужчин)
- наличие ангиолимфатической инвазии

Прогноз улучшается при наличии лимфоцитарной инфильтрации опухоли. 10-летняя выживаемость при pT1a – 97%.