**Меланома кожи.**

*Меланома кожи* - чрезвычайно злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов - пигментных клеток, продуцирующих специфический полипептид меланин. Характерным для меланомы является скопление меланина в клетках опухоли, хотя встречаются так называемые беспигментные меланомы.

***Этиология меланом кожи.*** Для возникновения любого опухолевого заболевания, в частности меланомы кожи, необходимо сочетание воздействий основного причинного фактора с условиями, как окружающей внешней среды, так и внутренней среды организма человека. В настоящее время главный этиологический фактор возникновения меланом кожи остается науке неизвестным. Если допустить мысль о том, что этот главный причинный фактор вообще не существует, то в этом случае меланому кожи можно считать полиэтиологическим заболеванием.

За последнее время удалось выявить значительное число факторов, влияние которых статистически достоверно повышает вероятность заболевания меланомой кожи. Однако сегодня ни один из них не может быть признан главным, абсолютным или обязательным для возникновения заболевания.

В целом все известные этиологические факторы меланом кожи можно разделить на экзогенные (факторы окружающей внешней среды) и эндогенные (факторы внутренней среды организма человека).

*ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ*

1. Физико-химические: 1. Географическая широта места жительства человека и связанная с ней интенсивность солнечной УФ-радиации. 2. Травма предсуществующих невусов. 3. Флуоресцентное освещение. 4. Химические канцерогены, включая красители волос. 5. Ионизирующая радиация. 6. Электромагнитное излучение.

В настоящее время воздействие Уф спектра солнечной радиации является одним из наиболее важных экзогенных факторов, способствующих возникновению меланом кожи. Также имеет значение прогрессирующее уменьшение концентрации озона в стратосфере, приводящее к тому, что солнечное излучение становится все более канцерогенным. К настоящему моменту получены данные о том, что для возникновения меланомы кожи гораздо большее значение имеет не хроническое повреждение кожи УФ-лучами, как это характерно для базально-клеточного и плоскоклеточного, а резкое и интенсивное, возможно, даже однократное воздействие солнечной радиации. Это подтверждается тем, что меланомы кожи чаще возникают на обычно защищенных одеждой участках тела. Отмечено, что большое значение в возникновении опухоли имеют солнечные ожоги, полученные в детском и юношеском возрасте. Наконец, выявлено, что меланомой кожи чаще заболевают те люди, которые в течение основного времени своей жизни находятся в помещении, а отдыхают на солнце.

В научной литературе неоднократно описаны случаи возникновения меланом кожи после травмы. Однако травма видимо неизмененной кожи вряд ли имеет какое-либо серьезное значение для последующего развития меланомы. Наблюдения показывают, что наиболее важным и наиболее частым экзогенным фактором меланомы кожи является травма предшествующих пигментных невусов. Среди однократных травм наиболее часто имели место ушибы, ссадины и порезы пигментных невусов. Среди больных с хроническим травмированием пигментных невусов наиболее часто отмечена постоянная травматизация последних одеждой или обувью.

За последнее время появились сообщения о влиянии флюоресцентного освещения на частоту возникновения меланом кожи: частота возникновения меланом кожи повышается у людей, подвергавшихся интенсивному воздействию источников флюоресцентного освещения. Эта зависимость наиболее выражена при воздействии в помещении.

Наконец, многими авторами отмечено стимулирующее действие химических канцерогенов, в частности красителей волос, а также ионизирующей радиации и электромагнитного излучения на возникновение меланом кожи. Влияние последних трех факторов в значительной степени связано с профессией человека.

1. Социально-экономические: 1. Социальный статус человека и его профессия. 2. Факт проживания человека в городе или в сельской местности. 3. Работа или нахождение человека большую часть времени в помещении. 4. Семейное положение.

Определенную роль в возникновении меланом кожи играют социально-экономические факторы, прогрессирующее влияние которых связано с изменением образа жизни, развитием цивилизации и промышленности. Больные меланомой кожи, как правило, имеют более высокий социальный статус, нежели пациенты с другими злокачественными опухолями. Отмечено, что чаще заболеваемость меланомой кожи наблюдается среди городского населения, нежели чем среди сельского населения.

Отмечается также частое возникновение меланом кожи у работников нефтехимической, угольной, резиновой и электронной промышленности. Большое значение для возникновения опухоли имеет контакт с бензолом, поливинил-хлоридом, пластмассами, пестицидами и радиоактивными материалами.

1. Биологические: 1. Особенности питания. 2 . Лекарственные препараты. 3. Вирусная инфекция в анамнезе (краснуха).

Исследование особенностей питания человека как фактора, влияющего на возникновение опухоли, показало, что меланома кожи чаще развивается у людей при употреблении пищи, богатой животными жирами и белками. Доказано также более частое возникновение опухоли у людей, злоупотребляющих алкоголем. Механизм этого влияния заключается в том, что алкоголь индуцирует секрецию меланостимулирующего гормона в гипофизе.

Также есть данные о влиянии некоторых медикаментозных препаратов на частоту возникновения меланом кожи. Длительный прием женщинами гормональных контрацептивов повышает у них риск развития опухоли. Частота заболеваемости меланомой кожи повышается также в случае приема женщинами эстрогенных препаратов, например, при дисменоррее, или с целью прекращения лактации.

Отмечена возможность возникновения меланом кожи у пациентов в связи с длительным лечением препаратом леводопа, о котором известно, что он в меланоцитах преобразуется в меланин.

Исследованиями доказано, что меланома кожи чаще возникает у тех женщин, в анамнезе которых упоминается, что они болели краснухой. Данный факт свидетельствует о том, что в этиологии опухоли может играть роль и вирусная инфекция.

*ЭНДОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ.*

1. Преканцерозы: 1. Пигментная ксеродерма. 2. Меланоз Дюбрейля. 3. Невусы.

Пигментная ксеродерма или злокачественный эфилидоз, представляет собой наследственный, рецессивно передающийся фотодерматоз. Заболевание выражается в наличии множественных пигментных пятен кожи, возникающих вскоре после рождения преимущественно на открытых частях тела. Очень часто к периоду полового созревания у пациентов уже возникают множественные синхронные и метахронные злокачественные опухоли кожи, в том числе и меланомы. Заболевание развивается в результате дефекта репарации ДНК, отличается повышенной светочувствительностью и характеризуется рецессивным типом наследования. Пигментная ксеродерма представляет собой большой риск возникновения меланом кожи. Таким образом, пигментную ксеродерму можно рассматривать как облигатный предрак для меланомы кожи, поскольку только незначительное число пациентов с этим заболеванием достигают зрелого возраста.

Меланоз Дюбрейля описывается в литературе под названием лентиго, старческое лентиго, а также меланотическая веснушка Хатчинсона. Клинически заболевание представляет собой своеобразные участки пигментации кожи у людей среднего и пожилого возраста. Гораздо чаще меланоз Дюбрейля локализуется на коже лица, но может встречаться и в других анатомических областях тела. Его кардинальными признаками являются неравномерность окраски (пигментации) пятна и неровность его краев по типу географической карты. Такое пигментное образование с возрастом может достигать весьма значительных размеров - до 5 и даже 10 см в диаметре. Гистологически данное поражение близко к пограничному невусу. Меланоз Дюбрейля аналогично с пигментной ксеродермой можно рассматривать как облигатный предрак. Однако в отличие от ксеродермы практически все опухоли, возникающие на фоне меланоза Дюбрейля, являются меланомами.

1. Биологические: 1. Раса. 2. Биометрические характеристики организма. 3. Нарушение пигментации организма. 4. Наследственность. 5. Эндокринные. 6.Иммунологические. 7. Репродуктивные факторы у женщин. 8. Сопутствующие заболевания и оперативные вмешательства.

По мнению большинства исследователей, на частоту возникновения меланом кожи влияют и этнические факторы. Так, отмечено, что опухоль чаще поражает людей белой расы. Факт более редкой заболеваемости негритянского населения пока трудно поддается объяснению, так как известно, что в эпидермисе негров количество меланоцитов практически не отличается от такового у белокожих людей.

По мнению некоторых авторов, в возникновении меланом кожи играют роль и биометрические данные организма человека.

В настоящее время установлено, что нарушение пигментации организма и, как следствие этого, неадекватная реакция кожи на Уф радиацию играют важную роль в этиологии меланом. Об уровне пигментации организма человека можно судить на основании цвета кожи, волос, глаз, наличия большого числа пигментных невусов, а также веснушек, особенно на коже лица. Отмечено, что меланома кожи чаще поражает лиц со слабой пигментацией кожи и повышенной ее чувствительностью к УФ- радиации. Отмечено также, что чаще заболевают люди, не склонные к загару, у которых при воздействии УФ-радиации возникают ожоги.

За последние годы много работ посвящались изучению роли наследственного фактора в этиологии меланом кожи. Установлено, что меланома кожи наследуется по аутосомно-доминантному типу. Поэтому в настоящее время при выявлении любого пациента с меланомой кожи крайне желательно иметь анамнестические и последующие сведения о всех остальных членах его семьи.

К настоящему моменту установлено, что роль гормональных влияний в этиологии меланом кожи бесспорна. Подтверждением этому могут служить следующие факты: 1. Редкость возникновения меланомы кожи в препубертатном периоде жизни человека, т.е. до начала полового созревания. 2. Более частое заболевание меланомой кожи женщин, чем мужчин. 3. Наибольшая частота заболеваемости женщин в 3-й и 5-й декадах жизни, когда активность эстрогенов наивысшая. 4. Активная роль гормонов в процессе меланогенеза (эстрогены. андрогены и МСГ). 5. Уменьшение частоты заболеваемости меланомой кожи после 50 лет (что согласуется с гипотезой о наличии возрастного снижения секреции МСГ). 6. Использование женщинами оральных контрацептивов повышает риск заболевания меланомой кожи.

В последние годы все большее значение в возникновении меланом кожи придается иммунным факторам организма. Иммунодепрессия и иммунодефицитные состояния организма повышают риск заболевания. Не исключено, что иммунодефицитные состояния генетически могут быть связаны с риском заболевания меланомой кожи.

По данным литературы, на частоту возникновения меланом кожи у женщин у женщин могут оказывать влияние репродуктивные факторы. К числу последних относятся беременность, возраст при рождении первого ребенка, число родов в анамнезе и вес рожденного плода. В настоящее время общепризнанным является мнение о том. что беременность оказывает стимулирующее действие на малигнизацию существующих пигментных невусов.

Что касается сопутствующих заболеваний, то риск возникновения меланомы повышен у тех людей, которые имеют актинические кератозы кожи. В ряде случаев меланоме кожи могут сопутствовать лимфогранулематоз и глубокий микоз. Риск заболевания уменьшается у женщин, которым в анамнезе была выполнена билатеральная овариоэктамия. С другой стороны, получены данные о более частой заболеваемости людей, перенесших тонзилэктомию.

*Роль невусов в этиологии меланом кожи.* Для адекватной оценки значения невусов в возникновении меланом кожи необходимо отметить следующее:

1. Известно, что кроме пигментных невусов встречаются и так называемые беспигментные невусы. Беспигментный невус - понятие только клиническое, так как меланин практически всегда определяется в этих образованиях при микроскопии посредством специальных окрасок или методами гистохимии.
2. Даже если за критерий частоты развития меланом кожи из невусов взять гистологический метод исследования, то, очевидно, что морфологически подтвердить факт возникновения опухоли на фоне невуса возможно только на ранних стадиях развития меланомы, когда рядом с растущей опухолью еще сохранились прилежащие остаточные структуры невуса.
3. Невозможно отрицать факт существования приобретенных невусов, возникновение которых пациент может не заметить до того момента, пока они не трансформируются в меланому. Невусы могут появляться не только в детском и юношеском возрасте, но также и у людей среднего и пожилого возраста.
4. Необходимо помнить, что невусы не являются морфологически стабильной популяцией клеток, так как их локализация в слоях кожи в течение жизни человека претерпевает топические изменения. Ранний («молодой») пограничный невус вследствие миграции невусных клеток из эпидермиса в дерму со временем может превращаться в интрадермальный невус. При сохранении над лежащими в дерме невусными клетками активности пограничных меланобластов эпидермиса невус становится сложным. Наконец, над уже «старым» интрадермальным невусом через определенный промежуток времени может вновь возникать пограничная активность, что также приводит к образованию сложного невуса. Таким образом, имеются морфологические доказательства возможности клинического появления и исчезновения невусов в течение жизни человека.
5. Известно, что количество невусов кожи зависит от гормонального фона организма и наибольшее их число имеет место к моменту полового созревания человека. Все пигментные невусы являются врожденными, но не видны клинически при рождении ребенка, а становятся заметными только под воздействием гормональных факторов. Под влиянием меланотропного гормона у человека не только усиливается пигментация невусов, но и появляются новые пигментные образования.

Вышеприведённые данные свидетельствуют о том, что определить истинную частоту возникновения меланом кожи из предсуществующих невусов достаточно сложно. Очевидно, это возможно только в случае ранней диагностики меланом кожи, при тщательном гистологическом исследовании удалённой опухоли, а так же на основании подробно собранного анамнеза у пациентов. Что касается биологической сущности невусов, то, несомненно, их следует рассматривать как фенотипически нестабильную популяцию клеток, пока ещё не вышедшую из-под контроля регулирующих рост факторов организма.

В настоящее время можно считать установленным, что частота малигнизации невусов находится в прямой зависимости от их размеров по плоскости.

Согласно наблюдениям, факт наличия у человека невусов представляет определённый риск возникновения меланом кожи. Установлено, что риск возникновения меланом кожи у людей с множественными маленькими по размеру пигментными невусами оказался выше, чем в общей популяции. Клинико-генеалогические исследования показали, что маленькие пигментные невусы чаще наблюдаются в семьях характеризующихся аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью гена. Также замечено, что фактором риска возникновения меланом относятся большое число невусов на коже и наличие экзофитных невусов.

Таким образом, с современных научных концепций общепризнанным является факт развития меланом кожи из невусов. Однако клинические и морфологические наблюдения многих специалистов не позволяют утверждать, что невусы являются источниками возникновения абсолютно всех меланом кожи.

***Патогенез меланом кожи***. Для возникновения и развития опухоли необходимо какое-либо «повреждение» нормальных клеток или тканей, которое вызывает их пролиферативные реакции. В результате такого повреждения может иметь место некроз клеток или тканей с последующей пролиферацией, регенерацией и восстановлением нормальных тканевых структур. Однако при затянувшейся пролиферации под воздействием каких-либо канцерогенных факторов может возникнуть нарушение дифференцировки клеток, изменение их мембранной антигенной структуры и гипореактивность к воздействиям регулирующих факторов организма. Все это может явиться основанием для выхода таких недифференцированных пролиферирующих клеток из-под контроля организма. Наконец, не исключено, что при первом (первичном) повреждении могут сразу возникнуть изменения в ДНК клетки с последующим нарушением ее белковой структуры и дифференцировки. При изучении процессов возникновения и развития меланом кожи следует учитывать, что эта опухоль является уникальной для изучения вопросов ее канцерогенеза, так как более 50% первичных меланом кожи развивается на фоне предсуществующих пигментных невусов, что позволяет расценивать последний как факультативный предрак, и так как наиболее важными экзогенными этиологическими факторами этой опухоли являются УФ-радиация и травма невусов.

Механизм канцерогенного действия УФ-радиации может заключаться в образовании в нормальных клетках высокоактивных свободных химических радикалов. В основе возникновения опухоли лежат процессы повреждения этими радикалами ДНК клетки, нарушение ее нормальной репарации. Последовательность процессов возникновения меланомы кожи под воздействием УФ-радиации можно схематически представить в следующем виде: УФ-радиация→ меланобласты, меланоциты или невусные клетки→повреждение ДНК клетки→нарушение дифференцировки клетки→изменение белковой структуры клетки с возникновением новых мембранных антигенов → гипореактивность→ бесконечно долгое размножение (опухолевый рост). Вероятно, такой механизм канцерогенеза меланом кожи является наиболее коротким во времени, так как в данном случае отсутствует длительная пролиферация нормальных клеток и тканей. Клиническим подтверждением возможности «включения» этого механизма канцерогенеза является факт более частого возникновения меланом после однократного и интенсивного воздействия УФ-радиации (солнечного ожога).

Напротив, механизм канцерогенного действия травмы предсуществующих пигментных невусов включает в себя пролиферацию тканей в ответ на их повреждение, но сама травма не приводит к развитию опухоли. Доказано, что клетки в состоянии пролиферации обладают повышенной чувствительностью к канцерогенному воздействию и особенно уязвимы, находясь в фазе митотического цикла. Поэтому интенсивное размножение (пролиферация) клеток может привести к их неопластической трансформации. Последовательность процессов возникновения меланом кожи в результате травмы предсуществующих пигментных невусов можно схематически представить в следующем виде: повреждение→невусные клетки→воспаление и пролиферация поврежденной ткани→длительная пролиферация + воздействие эндогенных канцерогенных факторов (иммунологических, эндокринных, нейрогенных и др.) →нарушение структуры ДНК клетки→нарушение дифференцировки клетки→изменение белковой структуры клетки с возникновением новых мембранных антигенов→ гипореактивность→бесконечно долгое размножение (опухолевый рост).

Что касается действия эндогенных канцерогенных факторов меланомы кожи, то, очевидно, что точкой их приложения являются длительно пролиферирующие нормальные клетки и ткани, которые под воздействием этих факторов могут трансформироваться в опухолевые.

***Клиника меланом кожи.*** Пигментным злокачественным опухолям свойственно большое разнообразие клинической картины. Это проявляется в различной форме, окраске, величине, консистенции и размерах первичного злокачественного новообразования.

В связи с тем, что меланома происходит из пигментообразующих клеток (меланоцитов), она может встречаться практически во всех органах и тканях. Однако показатель частоты меланоцитов, а также более редкая возможность их гетеротопического распространения подтверждают, что наиболее часто пигментные злокачественные опухоли наблюдаются на коже. Далее по частоте локализации меланом следует глаз, область наружных половых органов, прямая кишка и т.д. В определенном числе случаев при наличии клинически определяемого метастазирования первичный очаг выявить не удается.

Вряд ли существует еще одна опухоль, характеризующаяся столь высокой вариабельностью клинической картины, гистологического строения и биологически обусловленного разнообразия течения, как меланома. Развиваясь преимущественно из врожденных или приобретенных невусов, меланомы могут образовываться на фоне предракового меланоза Дюбрейля, невуса или на фоне видимо не измененной кожи. Источником опухоли во всех случаях являются малигнизированные пигментообразующие клетки - меланоциты.

В связи с частотой возникновения меланом из доброкачественных пигментных образований необходимо знание клинических проявлений их малигнизации: рост невуса, его уплотнение или изъязвление; изменение окраски (усиление или ослабление); появление гиперемии или застойного ореола вокруг его основания: развитие лучистых разрастаний пигментного или непигментного характера вокруг первичного образования; возникновение экзофитного компонента на поверхности невуса; частые кровотечения; наличие увеличенных регионарных лимфатических узлов независимо от степени и характера изменений пигментного пятна; образование вблизи невуса пигментированных или непигментированных дочерних узелков - сателлитов.

Выявление нескольких из перечисленных симптомов позволяет клинически с большей долей вероятности установить правильный диагноз, при этом отдельные проявления активизации невуса имеют разное диагностическое значение. Так, два последних признака указывают не только на озлокачествление, но и на генерализацию опухолевого процесса и, естественно, являются бесспорными доказательствами наступившего перерождения. При наличии же одного из перечисленных симптомов диагноз может остаться недостаточно достоверным, так как первые признаки озлокачествления нередко трудно отличимы от обычных воспалительных изменений.

Начальная картина заболевания в типичных случаях протекает следующим образом: родимое пятно в разные периоды жизни носителя после предшествующей травмы или без видимых причин начинает увеличиваться, изменять окраску и превращается в экзофитную опухоль, которая иногда возникает эксцентрично на одном из участков пигментного образования.

Меланомы кожи имеют разные величину, форму, поверхность, консистенцию и окраску. Величина опухоли может быть ничтожной, обычно в ранних стадиях диаметр опухоли не превышает 1-2 см, в поздних стадиях возможно образование крупных опухолевых узлов.

Меланома может выглядеть как плоское пигментное пятно, образовывать легкое выпячивание, приобретать вид папилломатозных разрастаний, иметь грибовидную форму, располагаться на ножке, на широком основании и т.д.

Опухоль может быть круглой, овальной, полигональной или любой другой неправильной формы. Чаще отмечается одиночная опухоль. Иногда вблизи неё образуются дополнительные очаги, которые или сливаются с первичным образованием - мультицикличная форма, или располагаются рядом с участками между ними здоровой на вид кожи.

Поверхность меланомы бывает гладкой. блестящей, как бы зеркальной. Позже возникают неровности, мелкие изъязвления, кровоточивость при малейшей травме. По мере роста опухоли нередко наблюдается инфильтрация подлежащих тканей и распад опухолевого узла с образованием поверхности, напоминающей цветную капусту.

Иногда опухоль покрыта истончённой кожей без признаков изъязвления. В редких случаях заболевание начинается в виде ограниченной красноты, вскоре превращающейся в незаживающую язву, выполненную опухолевыми разрастаниями.

Консистенция пигментной злокачественной опухоли различная - мягкая, плотная или жесткая. Нередко одна и та же опухоль образует участки разной консистенции.

В зависимости от количества меланина злокачественные пигментные опухоли приобретают ту или иную окраску. Они могут быть коричневыми, багровыми, сине-черными или аспидно-черными, как черная тушь. Пигментация новообразования может быть равномерной или неравномерной, при этом опухоль кажется более пигментированной вы центре, чем по краям, имеет типичный черный ободок вокруг основания или, наконец, характеризуется пестрой окраской в случаях, когда пигмент в виде мелких пятнышек неравномерно рассеян по ее поверхности.

Развиваясь на фоне пигментного пятна, меланома может локализоваться в центре его или исходить из одного из периферических участков, образуя эксцентрично растущую, асимметрично расположенную опухоль.

В период малигнизации доброкачественных невусов и на протяжении развития уже возникшей злокачественной меланомы нередко отмечается изменение ее окраски. Это один из тревожных признаков, указывающих на неблагоприятное течение процесса. Изменение окраски может проявляться в виде потемнения или, наоборот, посветления тона пигментного образования. Кроме того, из первично пигментированных меланом могут в дальнейшем возникнуть беспигментные рецидивы опухоли и метастазы, которые иногда в поздней стадии развития приобретают темный цвет. Одновременно некоторые беспигментные опухоли в свою очередь могут дать вторичные опухолевые образования (рецидив и метастазы) с содержанием пигмента. В обоих случаях наблюдается особая злокачественность процесса.

На основании этого можно сделать вывод, что наиболее частыми первыми (но не самыми ранними) симптомами малигнизации предсуществующих невусов являются рост невуса по плоскости и над окружающей кожей, а также кровоточивость с поверхности невуса. Самыми ранними и прогностически благоприятными признаками малигнизации можно считать рост невуса по плоскости, появление асимметрии его краев, шелушение поверхности невуса, изменение его окраски и появление чувства зуда жжения в области невуса.

Анализируя вопросы клинической диагностики первичных меланом кожи, необходимо остановиться и на аспектах дифференциальной диагностики. Несмотря на визуальную локализацию опухоли дифференциальная диагностика первичных меланом кожи представляется достаточно сложной. Так, при постановке диагноза приходится учитывать следующие поражения кожи: I. Доброкачественные образования:1. подногтевая и подэпидермальная гематома; 2. гемангиома; 3. пигментированная гистиоцитома; 4. грибковое поражение ногтевого ложа; 5. инфильтрация кожи меланином, железом, а также экзогенным или неидентифицируемым эндогенным пигментом; 6. пиококковая гранулема; 7. внеполовой твердый шанкр; 8. фиброксантома. II. Пигментированные доброкачественные образования: 1. базально-клеточная и шиповидно-клеточная папиллома; 2. актиническая кератоз; 3. доброкачественная эпителиома Малерба; 4. атерома; 5. нейрофиброма; 6. меланоакантома; 7. меланотическая прогнома. III. Пигментированные злокачественные опухоли: 1. плоскоклеточный рак кожи; 2. базалиома; 3. болезнь Педжета; 4. злокачественная шваннома. IV. Беспигментные злокачественные опухоли: 1. псевдоэпителиоматозная гиперплазия над тканью меланомы; 2. несекретирующая аденокарцинома; 3. различные виды сарком, включая синовиальную, фибро- и лимфангиосаркому; 4. саркома Капоши; 5. рак сальной железы(из придатков кожи); 6. метастазы опухолей других локализаций в кожу.

***Диагностика меланом кожи.*** Разработан ряд методик исследования, основанных на различных подходах к решению данной проблемы - индикация опухоли радиоактивным фосфором, тест термо-дифференциации, электрометрический способ, лучевая меланурия, цитологические и гистохимические исследования и т.д.

*Индикация опухоли радиоактивным фосфором.* Интенсивное избирательное накопление радиоактивного фосфор в ткани растущей злокачественной опухоли связано с тем, что фосфор является составной частью нуклеиновых кислот, и обмен его в опухолевой ткани повышен. В силу этого этот тест применяется в клинической практике, причем использование его может иметь не только диагностическое значение - оно позволяет также оценивать результаты проведенного лечения и тем самым в какой-то степени предвидеть прогноз заболевания. Возможно выявление субклинического распространения опухолевых элементов, возможна оценка конечных результатов лечения, а также определение очагов малигнизации в центре участков ограниченного меланоза Дюбрейля. Однако наряду с положительной оценкой данного теста имеется ряд сообщений об относительности и недостоверности его показателей.

*Термодифференциальный тест.* Биологический тест, основанный на разнице температур между пораженным опухолью и симметричным участком здоровой кожи. Исследования проводятся с помощью электротермометра, путем измерения температуры каждого пораженного участка в 10 точках. В случае, если средняя разница температур выше +10, полученные данные расцениваются как положительные. Сочетание данного исследования с индикацией фосфором при совпадении показателей обоих методов повышает возможность правильного установления диагноза.

*Цитологическая диагностика меланом кожи.* Цитологический метод нашел широкое применение в диагностике меланом кожи. При подозрении на меланому биопсия противопоказана из-за опасности стимуляции роста опухоли и ее диссеминации, поэтому в период обследования больного цитологическое исследование является по существу единственным морфологическим методом верификации клинического диагноза.

Объектами цитологического исследования при меланоме служат мазки-отпечатки и соскобы с мокнущей, изъязвленной или мацерированной поверхности опухоли кожи, пунктаты опухоли и лимфатических узлов, подозрительных на метастатичское поражение. Простое прикладывание предметного стекла к изъязвленной поверхности не всегда позволяет получить достаточно информативный материал. Лучшие результаты дает соскоб пораженной поверхности деревянным шпателем или острым краем хирургического инструмента после предварительного снятия гнойного налета с помощью марлевого тампона, смоченного физиологическим раствором. При сухих корочках, не отделяющихся при легком прикосновении, можно на 3-4 часа приложить к опухоли салфетку с индифферентной антисептической или метилурациловой мазью, после этого корочки легко удаляются и с поверхности опухоли делают отпечатки или легкий соскоб. Пункцию опухоли при подозрении на меланому производят тонкой иглой непосредственно перед операцией или лазертерапией.

Реже объектом цитологического исследования при меланоме могут стать пунктаты метастатических лимфатических узлов, когда первичный очаг меланомы не выявлен, и клинический диагноз не ясен или ошибочен.

Предпочтительным методом окраски мазков при цитологической диагностике меланом кожи считается окраска азурэозином, что позволяет более четко выявить пылевидные гранулы меланина в цитоплазме опухолевых клеток, что особенно важно для диагностики в тех случаях, когда меланина в опухоли мало.

Наличие в цитоплазме опухолевых клеток пигмента меланина является весьма существенным признаком меланом. При окраске азурэозином меланин представляется в виде различной величины гранул или капель, реже - в виде пылевидной зернистости от серого до черного цвета (при окраске гематоксилином и эозином - от коричневого до черного цвета). Количество пигмента в клетках опухоли различно. Иногда он полностью заполняет цитоплазму клетки, в связи с чем рассмотреть ядро и другие детали строения невозможно. Пигмент может располагаться и внеклеточно в виде гранул различной формы и величины. В других случаях меланин имеется в небольших количествах лишь в отдельных клетках или отсутствует. В случаях т.н. беспигментных меланом при возникновении диагностических трудностей может быть полезна ДОПА-реакция, которая способствует выявлению бесцветного предшественника меланина - пропигмента тирозина в виде гранул коричневого или черного цвета или пылевидной зернистости.

Однако наиболее информативными для постановки цитологического диагноза меланомы являются цитоморфологические особенности самих опухолевых клеток.

В зависимости от преобладания в мазках опухолевых клеток с теми или иными цитоморфологическими особенностями выделяют 4 основных типа меланом: эпителиоподобный, веретеноклеточный, невусоподобный и смешанно-клеточный. Такие же 4 основные клеточные типы определяются и при гистологическом исследовании.

Определение клеточного типа меланом кожи при цитологическом исследовании имеет определенное клиническое значение, т.к. различные типы меланом имеют различные тенденции к местному распространению и регионарному метастазированию и сведения о типе опухоли ориентируют хирурга при планировании оперативного вмешательства на первичном очаге. Однако ведущее значение в определении прогноза меланом имеет глубина инвазивного роста, которая может быть определена лишь при гистологическом исследовании удаленной опухоли.

В последнее время появилась тенденция к более подробной цитологической характеристике меланом с выделением помимо основных клеточных типов различных их вариантов. Такая подробная цитологическая классификация меланом имеет определенное значение при проведении дифференциальной цитологической диагностики, однако клиническое и прогностическое значение различных выделенных вариантов не известно.

Эпителиоподобный тип меланомы характеризуется преобладанием в мазках опухолевых клеток округлой, неправильно округленной или овальной формы, расположенных разрозненно или в виде рыхлых скоплений и имеющих сходство с эпителиальными клетками. В ряде случаев опухолевые клетки довольно однородные, но чаще отмечается значительный их полиморфизм, они отличаются друг от друга по величине и форме, интенсивности окраски, количеству ядер и ядрышек, структуре хроматина. Встречаются отдельные опухолевые клетки с очень крупными интенсивно окрашенными ядрами, двуядерные и многоядерные клетки. Ядра многих клеток - лопастные, бобовидные, имеют неровные контуры, иногда отмечается почкование ядер и их фрагментация, встречаются фигуры митотического деления. Структура хроматина ядер относительно равномерная, мелкозернистая или петлистая, во многих клетках в ядрах имеется по 1-2, а иногда и более гипертрофированных, неправильной формы ядрышек. Цитоплазма клеток - то более, то менее обильная, с ровными или фестончатыми контурами. В одних случаях она окрашивается резко базофильно, в других - слабее, а иногда - прозрачная и почти сливается с фоном препарата.

Количество меланина в опухолевых клетках может быть различным, в некоторых случаях его очень много. в других он определяется с трудом. Клетки беспигментной эпителиоподобной меланомы нередко очень похожи на клетки железистого рака. В отличие от клеток меланомы клетки железистого рака, как правило, расположены в виде групп и комплексов тесно связанных друг с другом клеток и окрашиваются более интенсивно.

При веретеноклеточной меланоме опухолевые клетки имеют вытянутую веретенообразную форму и располагаются разрозненно, скоплениями, переплетаясь отростками цитоплазмы, а также в виде пучков и тяжей. Ядра - округлые и овальные, в некоторых клетках имеют удлиненную вытянутую форму. Цитоплазма окрашивается базофильно, имеет отростки разной длины, иногда простирающиеся на значительное расстояние. Пылевидные гранулы меланина наиболее сконцентрированы в отростках цитоплазмы, что придает им зернистый вид. Наличие пигмента в клетках позволяет дифференцировать веретеноклеточный тип меланомы от других соединительнотканных опухолей (саркома, невринома).

Цитограмма невусоподобной меланомы характеризуется наличием изолированно расположенных опухолевых клеток средних и даже мелуих, имеющих разнообразную форму (овальную, отростчатую, полигональную) и напоминающих элементы пигментного невуса. Встречаются единичные крупные клетки, а также двуядерные и многоядерные клетки средней величины. Ядра клеток полиморфны, часто содержат увеличенные ядрышки. Цитоплазма клеток базофильная, иногда вакуолизированная. Содержание меланина различно.

Цитологическая диагностика этого типа меланомы может представить значительные трудности из-за сходства опухолевых клеток с клетками невусов, и заключение о наличии меланомы часто дается лишь в предположительной форме. Отличительными цитологическими особенностями невусов являются следующие: монотонная микроскопическая картина, отсутствие полиморфизма ядер, отсутствие клеток с другими признаками злокачественности.

При смешанноклеточной меланоме в мазках имеются опухолевые клетки разнообразной величины и формы и трудно выделить какой-либо преобладающий тип клеток. Одинаково часто встречаются опухолевые клетки округлой, овальной, веретеновидной и полигональной отростчатой формы.

Определение клеточного типа меланом при цитологическом исследовании возможно лишь при наличии в мазках достаточного количества информативного материала. Нередко отмечается несовпадение клеточных типов меланом, определенных при цитологическом и гистологическом исследовании. Это может быть связано с субъективностью суждения о преобладании в цитологическом или гистологическом препарате опухолевых клеток той или иной формы, а также с тем, что опухоль в разных участках может иметь неоднородное строение и мазок, полученный с небольшой ее поверхности может не отражать клеточный состав опухоли в целом.

При цитологическом исследовании мазков, взятых из увеличенных лимфатических узлов, могут быть выявлены метастазы меланомы при неизвестной первичной локализации опухоли. Опухолевые клетки меланомы располагаются среди лимфоидных элементов изолированно, в виде групп и скоплений. При наличии в цитоплазме клеток пигмента диагноз обычно не вызывает трудностей, однако при беспигментной эпителиоподобной меланоме опухолевые клетки могут ошибочно расцениваться как элементы железистого рака. Наличие в мазках гигантских многоядерных клеток может навести на мысль о лимфогранулематозе, т.к. эти клетки могут быть ошибочно приняты за клетки Березовского-Штернберга. В пользу меланомы говорит раздельное расположение опухолевых клеток, отсутствие переходных форм между ними и лимфоидными клетками, мелкозернистая структура ядерного хроматина, слабобазофильная окраска цитоплазмы с нечеткими расплывающимися контурами.

***Лечение меланом кожи.*** Метод лечения меланомы кожи в значительной мере зависит от особенностей ее роста и стадии заболевания.

Хирургическое лечение показано при росте опухоли в виде плоского пятна или возвышении над уровнем кожи без инфильтрации подлежащих тканей в стадии заболевания I и II (T1, T2, N0,N1a). При иссечении первичного очага можно применять электронож. Опухоль удаляют вместе с прилежащим участком внешне неизмененной кожи, отступя от края меланомы на 5 см. Одним блоком с опухолью удаляют подкожную клетчатку до апоневроза или фасции подлежащей мышцы. При поражении меланомой кожи пальцев кисти или стопы необходимо производить ампутацию или экзартикуляцию, иногда с включением соответствующей пястной или плюсневой кости. Ампутация конечности при злокачественной пигментной опухоли нецелесообразна.

После иссечения меланомы остаются значительные дефекты кожи, закрыть которые удается только с помощью различных видов кожной пластики. На туловище применяется перемещение кожных лоскутов, на конечностях - пластика свободным кожным лоскутом. Доказано, что первичная кожная пластика дефектов, образующихся после обширного иссечения меланомы, улучшает непосредственные результаты лечения и не ухудшает отдаленных результатов. Особенно показана первичная кожная пластика при иссечении меланом в области лица, головы и в зонах с малым объемом клетчатки и мышц, например на стопе, кисти и т.д. Спустя 2-3 недели после удаления первичного очага производят удаление регионарных лимфатических узлов - лимфаденэктомию. Лимфаденэктомия бывает профилактической, когда удаляют клетчатку и непальпируемые лимфатические узлы, и лечебной, когда производят удаление пальпируемых и тем более морфологически доказанных метастазов в увеличенных лимфатических узлах. Существуют типичные операции на лимфатических путях при разных локализациях первичного очага меланомы.

При локализации меланомы на нижних крнечностях выполняют опреацию Дюкена (удаление клетчатки с лимфатическими узлами в паховой области). При меланомах в области головы и шеи выполняют операцию Крайля, при меланомах на коже верхней конечности удаляют клетчатку и лимфатические узлы в подмышечной впадине. Профилактическое удаление регионарных непальпируемых лимфатических узлов целесообразно в связи с тем, что метастазы в них встречаются в среднем у каждого третьего больного. Профилактическую лимфаденэктомию следует систематически производить при IV-V уровне инвазии, выявленных при гистологическом исследовании и удаленной меланомы. При III уровне инвазии от этого вмешательства можно воздержаться, если имеются условия для регулярного наблюдения за больным. В остальных случаях профилактическая лимфаденэктомия не показана.

Предоперационное облучение применяется при быстром росте меланомы кожи, когда имеются выраженный экзофитный компонент опухоли, изъязвление, сопутствующее воспаление или наличие сателлитов. Обычно при этом имеются метастазы в лимфатические узлы, а стадия заболевания расценивается как III.

Лечение начинают с близкофокусной рентгенотерапии. Разовая доза облучения составляет 300-500 рад. Оптимальной суммарной дозой следует считать 10000 рад. Облучается первичный очаг с включением в поле облучения окружающих тканей, отступя не менее 3 см от края опухоли. Одновременно с облучением первичного очага проводится дистанционная гамматерапия ближайших зон лимфогенного метастазирования. Ежедневная разовая очаговая доза составляет 200 рад, суммарная очаговая доза - 4000-4500 рад. При отсутствии кожной реакции операцию производят непосредственно после окончания лучевой терапии.

При генерализованных формах меланомы прибегают к химиотерапевтическому лечению. Наибольшее распространение получило лечение циклофосфаном. Он применяется в ударных дозах (внутривенно или внутримышечно) - по 1 - 1,5 г. Суммарная доза не должна превышать 8 г.

Более рациональна схема химиотерапии, включающая три препарата: алкилирующее вещество, антиметаболит и препарат растительного происхождения.

Обычно комбинируют циклофосфан (0,4 г внутривенно 1 раз в неделю, суммарно 1,2 - 1,6 г на курс лечения) с метатриксатом (10 мг 3 раза в неделю внутривенно, суммарно 90 - 120 мг на курс лечения) и винбластином ( 10 мг внутривенно 1 раз в неделю, суммарно 30 - 40 мг на курс лечения).