ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ

ПРОЕКТ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению меланомы у детей и подростков

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
В.Г. Поляков, Р.В. Шишков

Москва 2014

Код по МКБ 10 – С43.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Меланома (англ. melanoma, malignant melanoma) — злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов — пигментных клеток, продуцирующих меланины. Опухоль имеет нейроэктодермальную природу, преимущественно локализуется в коже, значительно реже в сетчатке глаза, на слизистых оболочках (полость рта и носа, перианальной и вульвовагинальной областях), малигнизированная меланома мягких тканей (англ. malignant melanoma of soft parts или clear cell sarcoma) - растёт на связках и апоневрозах и встречается во всех возрастных группах, в том числе у детей и подростков. Известны наблюдения меланом у детей на сетчатке глаза, на слизистой оболочке верхней челюсти и гортани, на коже наружного слухового прохода. Меланома одна из наиболее злокачественных опухолей человека, часто рецидивирующая и метастазирующая лимфогенным и гематогенным путём почти во все органы. Обычно метастазы меланомы появляются в течение первого года от начала заболевания, метастазирование чаще, вначале, происходит в лимфатические узлы, позднее могут поражаться легкие, печень, кости, головной мозг.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.

По данным ВОЗ, ежегодно во всем мире регистрируется приблизительно 48 000 смертей, связанных с меланомой. В 1998 г. в России было зарегистрировано почти 6 тыс. новых случаев меланомы, а в среднем заболеваемость составляет 4,1 случая на 100000 населения. Меланома очень редко встречается у детей – в среднем ежегодно заболевает 1 ребенок на 1000000 детского населения. Самая высокая заболеваемость зарегистрирована в Австралии – 4 на 1000000. Меланома встречается во всех возрастных группах, наиболее часто наблюдается в возрасте от 4 до 6 лет и от 11 до 15 лет. Заболеваемость у обоих полов одинакова.

ФАКТОРЫ РИСКА

- Генотип — белая кожа, светлые (голубые) глаза, светлые волосы и розовые веснушки
- Наличие в анамнезе солнечных ожогов. При этом даже те из них (ожоги), которые были получены в детском, подростковом и юношеском возрасте могут сыграть роковую роль в развитии опухоли в последующие годы.
- Избыточное воздействие ультрафиолетового излучения — даже искусственного в солярии.
- Синдром диспластического невуса или атипические родинки
- Наследственность — семейные анамнез меланомы. Нарушение функции супрессоров опухолевого роста, одним из которых является CDKN2A, локус хромосомы 9p21,

кодирующий протеины p16 и p14ARF и второй — ген CDK4 (cyclin-dependent kinase 4) с локализацией в хромосоме 12q14.

- Невусы (по данным НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, среди больных с установленным фоном для развития меланомы были названы следующие типы невусов: сложный (45 %), пограничный (34 %), интрадермальный (16 %), голубой невус (3,2 %). При этом 70 % невусов были расценены как врожденные, а 30 % — как приобретенные).
- Фактор множественности невусов (более 50) увеличивает риск развития меланомы.
- Пигментная ксеродерма
- Личный анамнез меланомы
- Возраст старше 50 лет
- Мужской пол.

Относительный риск развития меланомы связан с фототипом кожи. При этом наиболее подвержены к развитию опухоли лица с I и II фототипом и наименее с V и VI, что, однако, не исключает у них полностью вероятность болезни.

Фототипы кожи человека

Фототип кожи	**Реакция на облучение**
I	Солнечный ожог всегда возникает после кратковременного (30 мин.) пребывания на солнце; загар никогда не приобретается
II	Солнечные ожоги возникают легко; загар возможен, хотя и с трудом
III	Возможны незначительные ожоги; развивается хороший ровный загар
IV	Никогда не бывает солнечных ожогов; легко возникает загар
V	Смуглая от природы кожа
VI	Черная кожа выходцев с Африканского континента

Физические факторы риска меланомы кожи:

- ультрафиолетовое (УФ) излучение солнца;
- ионизирующая радиация;
- электромагнитное излучение;
- флюоресцентное освещение;
- хроническая травматизация кожи.

КЛАССИФИКАЦИЯ.

По клеточному составу меланому подразделяют на 4 основных типа: эпителиальный, веретеноклеточный, смешанный и мелкоклеточный. На практике используется также

клиническая классификация**,** выделяющая 3 формы заболевания: локальная, местно-распространенная, диссеминированная, а также классификация меланомы по формам: 1) поверхностно распространенные формы: узловая меланома; лентиго. 2) редкие формы: акральная лентигиозная; меланома слизистых оболочек, растущая из врожденного невоклеточного невуса; растущая из диспластического невуса; крайне редкая форма десмопластическая. 3) предшественники меланомы: врожденный невоклеточный невус (гигантский); диспластический невус (гигантский или мелкий); злокачественное лентиго. Существует 5 уровней инвазии в зависимости от анатомического строения кожи (по Кварку): I - опухоль находится в эпителии над базальной мембраной; II - опухоль распространяется до росткового слоя дермы (прорывает базальную мембрану), основная масса ее в сосочковом слое дермы; III - опухоль проникает глубже, но не выходит за пределы дермы (клетки опухоли собираются в ретикулярном слое дермы); IV - опухоль выходит за пределы дермы (на уровне потовых желез); V - инвазия подкожно-жирового слоя. Толщина опухоли, измеренная в мм увеличивает информативность уровней инвазии.

Разновидности меланомы.

Встречаются следующие разновидности меланомы: 1) поверхностно-распространяющаяся меланома, 70 % случаев: как правило развивается у женщин, характеризуется горизонтальным ростом и в общем имеет благоприятный прогноз; 2) узловая меланома (нодулярная), 15 %: чаще у мужчин, детей и подростков, характеризуется ростом в толщу кожи, считается самым неблагоприятным в плане прогноза типом; 3) акролентигинозная меланома (лат. *Acral Lentigo Maligna*) 10 %: известна и как подногтевая меланома, растёт также на кончиках пальцев, ладонях, встречается чаще всего у темнокожих лиц; 4) лентигинозная меланома, (лат. *Lentigo Maligna*, злокачественная веснушка Хатчинсона, меланоз Дюбрейля) 5 % развивается на фоне пигментного пятна (родинки), как правило на лице, главным образом у женщин, она характеризуется горизонтальным, медленным ростом и имеет наиболее благоприятный прогноз; 5) ахроматическая меланома встречается очень редко.

Оценка риска развития меланомы из невуса

Истинная частота возникновения меланом из невусов до сих пор окончательно не установлена. Не отрицая возможности развития меланомы кожи из невусов, следует признать, что далеко не каждый из них является предшественником или источником опухоли. Это обстоятельство позволяет относить невусы к факультативным (необязательным) предмеланомным образованиям кожи. Поэтому в практическом отношении важно знать те виды меланоцитарных невусов, которые имеют более высокий риск малигнизации. Их точное и своевременное распознавание может насторожить и уберечь врача от диагностических и тактических ошибок. Как показывает опыт, риск развития меланомы из невусов неодинаков и связан с их клиническими

проявлениями и морфологической характеристикой. Установлено, что некоторые виды невусов обладают особой склонностью к малигнизации. К ним относят пограничный, сложный, внутридермальный, голубой и гигантский пигментные невусы. По данным НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, среди больных с установленным фоном для развития меланомы были названы следующие типы невусов: сложный (45%), пограничный (34%), интрадермальный (16%), голубой невус (3,2%). Фактор множественности невусов (более 50) увеличивает риск развития меланомы.

Пограничный (юнкциональный) невус располагается в базальном, пограничном слое эпидермиса. Он имеет вид плоского образования (узелка) с сухой, гладкой, блестящей поверхностью, без волосяного покрова. Цвет пятна от светло-коричневого до черного, края ровные, четкие, иногда волнистые. Обычная величина 0,2-0,4 см. Среди пигментных образований кожи ладоней, подошв и половых органов этот невус встречается чаще других. Его увеличение и изменение окраски происходит медленно. В процессе своего развития пограничный невус может долгое время оставаться в пределах эпидермиса. Вместе с тем, проникновение его структур в дерму приводит к формированию сложного и интрадермального невуса.

Сложный невус характеризуется расположением своих структур как в эпидермисе, так и в дерме. Эволюция сложного невуса характеризуется следующими процессами: а) превращение в интрадермальный, б) спонтанная регрессия, в) превращение в меланому.

Интрадермальный невус является самым частым видом меланоцитарных невусов. Его структуры располагаются в толще дермы. Эпидермис, покрывающий внутридермальный невус, может быть нормальным, но чаще всего истончается и уплощается. В случае раздражения или вторичной инфекции возможно появление воспалительной реакции.

Голубой невус является интрадермальным. Это возвышающееся над кожей, иногда полусферическое образование, плотное, обычно с гладкой поверхностью, голубого, синего, изредка коричневого цвета, с четкой границей, величиной 0,5-2,0 см, без волосяного покрова. Предпочтительной локализацией являются лицо, конечности, ягодицы. При развитии голубого невуса пролеживаются два процесса: фиброзирование и пролиферация меланоцитов. Преобладание фиброзирования указывает на регрессию голубого невуса.

Клеточный голубой невус биологически более активен и отличается от простого голубого невуса выраженной пролиферацией меланоцитов. Последний признак увеличивает риск развития меланомы.

Гигантский пигментированный невус является чаще всего врожденным и увеличивается по мере роста ребенка. Эти невусы имеют плоскую папиллярную поверхность и могут занимать значительные площади кожи туловища, конечностей, лица. Преобладающий цвет - коричневый,

сероватый, черный. Образование обычно имеет строение сложного невуса. Требует повышенного внимания в связи с высоким риском развития меланомы на его фоне.

Другая разновидность гигантского пигментированного невуса отличается наличием грубых папиллярных и бородавчатых разрастаний. Частота малигнизации гигантских невусов составляет 1,8-13%, и, по мнению некоторых исследователей, это особенно характерно для детей.

Остальные из перечисленных в классификации ВОЗ невусов, включая эпителиоидный и/или веретеноклеточный, не считаются меланомоопасными.

Диспластические невусы (ДН). При обсуждении риска развития меланомы в последние годы повышенное внимание уделяется диспластическим пигментным невусам. К этому типу относят эпидермальные и смешанные невусы, превышающие 0,5 см, с неравномерным распределением пигмента по поверхности и нечеткими неровными контурами. Отмечено, что ДН нередко являются предшественниками меланом. При множественности ДН говорят о диспластическим невусном синдроме. Нередко ДН синдром является врожденным и выявляется у больных семейной меланомой. Установлено, что у лиц с ДН синдромом риск развития меланом повышен, включая развитие первично-множественных опухолей. При этом замечено, что опухоль может развиваться как из ДН, так и на фоне неизмененной кожи. Следовательно, ДН являются не только предшественниками меланом, но и клиническим признаком повышенного системного риска их развития.

Риск развития меланомы возрастает при появлении клинических признаков активизации невуса. В настоящее время твердо установлены достоверные и значимые клинические симптомы активизации пигментных невусов, знание которых является важным для любого практикующего врача. Особое внимание следует уделять ранним признакам возможной угрозы развития меланомы из невуса: 1) быстрый рост невуса, ранее неизменного или медленно увеличивающегося; 2) появление уплотнения или асимметрии любого участка невуса; 3) появление чувства ощущения невуса (покалывание, зуд, жжение, напряжение); 4) любое изменение уровня пигментации (увеличение, уменьшение); 5) появление венчика гиперемии вокруг невуса; 6) выпадение волос с поверхности невуса; 7) появление трещин, папилломатозных выростов, кровоточивости невуса.

Некоторые из этих симптомов бывают и при ранней меланоме. Поэтому выявление любого из этих признаков, а тем более их сочетаний, должно побуждать практикующего врача к направлению больного в специализированное онкологическое лечебное учреждение для адекватных профилактических и лечебных действий.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Меланома кожи считается злокачественной опухолью с вариабельным и зачастую непредсказуемым клиническим течением. В то же время локальная меланома кожи не является болезнью с однозначно плохим прогнозом. Стойкое излечение после хирургического иссечения первичного очага опухоли на ранних стадиях развития может быть достигнуто у 80–90% больных. С другой стороны, стандартная операция по удалению локальной инвазивной меланомы кожи далеко не всегда гарантирует больному возможность длительного безрецидивного выживания, под которым понимается не только отсутствие местного рецидива, но также и отдаленных метастазов.

Клиническая картина меланомы кожи у детей вариабельна. Местные ранние признаки заболевания составляют локальный симптомокомплекс: быстрый рост опухоли; изменение цвета (иногда до черного); разрастание одного из участков ранее спокойного невуса. Ранние симптомы заболевания составляют синдром активации невуса, или синдром злокачественного перерождения - асимметрия, покалывание, жжение, возвышение над поверхностью кожи, появление папилломатозных выростов, трещин; кровоточивость (даже однократная); изъязвление поверхности опухоли; выпадение волос на пораженном участке при волосатом пигментном невусе (чаще на фоне обширного пигментного невуса); появление венчика воспаления вокруг опухоли. Прогрессирующему росту могут подвергаться как врожденные пигментные невусы, так и появившиеся на неизмененной коже. Поздние признаки заболевания: появление сателлитов, увеличение регионарных лимфатических узлов, выраженные симптомы интоксикации в стадии диссеминации.

Стадирование и прогноз.

Научный прогресс в понимании биологических свойств меланомы кожи человека был достигнут в конце 60–х годов XX века и связан с именами двух американских ученых–патологов Кларка и Бреслоу. В 1967 году W.H. Clark внедрил в рутинную практику микроскопической диагностики меланомы кожи определение уровня инвазии опухоли в нижележащие слои дермы. Впервые была предложена методика микростадирования локальной меланомы кожи, которая хорошо была взаимосвязана с возможным прогнозом болезни, основываясь на анатомическом строении кожи. До этого стадия для локальной меланомы кожи выставлялась на основании значения максимального диаметра опухоли. Такая попытка оценить прогноз первичной опухоли была обречена на неудачу, так как, для меланомы кожи не характерны большие линейные размеры по максимальному диаметру (более 2 см.) и также то, что горизонтальное макроскопическое распространение опухоли в незначительной степени взаимосвязано с микроскопическим нарастанием инвазии. Автором метода было предложено выделять 5 уровней инвазии меланомы кожи в дерме. I уровень – клетки меланомы находятся в пределах эпидермиса и характер инвазии соответствует меланоме in situ; II уровень – опухоль разрушает базальную

мембрану и инвазирует верхние отделы сосочкового слоя дермы; III уровень – клетки меланомы заполняют весь сосочковый слой дермы, но не проникают в подлежащий ретикулярный слой; IV уровень – инвазия ретикулярного слоя дермы; V уровень – инвазия подлежащей жировой клетчатки.

Микростадии по Clark 1967 г.

- Уровень I: все опухолевые клетки находятся в эпидермисе, до базальной мембраны
- Уровень II: клетки опухоли инфильтрируют сосочковый слой дермы
- Уровень III: опухоль достигает границы между сосочковым и сетчатым слоями дермы
- Уровень IV: опухолевые клетки обнаруживаются в сетчатом слое дермы
- Уровень V: опухоль прорастает в жировую клетчатку

В 1970 году A. Breslow предложил еще одну методику установления микростадии первичной меланомы кожи. Суть ее заключалась в измерении толщины опухоли или ее максимального вертикального размера в миллиметрах. На практике для этого используется микрометр, установленный в окуляре микроскопа, с помощью которого производится замер наибольшего вертикального сечения опухоли. Верхней границей этого замера служит гранулярный слой эпидермиса, а нижней – наиболее глубоко расположенные клетки меланомы в структурах дермы или подкожно–жировой клетчатки.

Стадии по Breslow 1970 г.

- Тонкая: глубина инвазии меньше 0,75 миллиметров
- Промежуточная: глубина инвазии 0,76 — 3,99 миллиметров
- Толстая (глубокая): глубина инвазии больше 4 миллиметров

Проведенные многочисленные клинические исследования по изучению факторов прогноза меланомы кожи позволили выявить высокую значимость определения уровней инвазии и толщины опухоли, причем именно толщина опухоли оказалась наиболее информативным показателем в оценке прогноза, превосходя все другие клинические и морфологические признаки в однофакторном анализе. Выживаемость больных после удаления первичной меланомы кожи и/или метастазов в регионарные лимфатические узлы напрямую связана с микростадией болезни и степенью вовлеченности лимфатических коллекторов. Правильное определение уровня инвазии и толщины опухоли, а также характера поражения регионарных лимфатических узлов является ключевым в распознавании прогноза болезни и главным ориентиром в планировании дополнительного лечения. Именно поэтому современное стадирование меланомы кожи по системе TNM не осуществляется до хирургического вмешательства, а выполняется после удаления опухоли и последующего гистологического исследования.

С середины XX века, когда проводились первые попытки выделения клинических стадий меланомы, использовались различные подходы к созданию научной системы стадирования заболевания. Так, до настоящего времени существует предложенная Clark с соавт. клинико–гистологическая классификация, которая основывается на биологических свойствах опухоли, а именно гистологическом типе и характере роста первичной опухоли. Согласно этой классификации выделяют следующие основные морфологические типы меланомы: 1) поверхностно распространяющаяся меланома; 2) узловая меланома; 3) меланома типа злокачественного лентиго; 4) акрально–лентигинозная меланома.

Классификация TNM Международного Противоракового Союза

Правила классификации

Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. При оценке категорий N и M используются следующие методы:

N категории - физикальный осмотр и методы визуализации M категории - физикальный осмотр и методы визуализации

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли.

Односторонние опухоли

Голова, шея. Преаурикулярные на стороне поражения, подчелюстные, шейные и надключичные лимфатические узлы

Грудная клетка. Подмышечные лимфатические узлы на стороне поражения Рука. Лимфатические узлы в локтевой ямке и подмышечные на стороне поражения

Брюшная стенка, поясница, ягодицы. Паховые лимфатические узлы на стороне поражения

Нога. Подколенные и паховые лимфатические узлы на стороне поражения Анальный край и перианальная кожа. Паховые лимфатические узлы на стороне поражения.

Опухоли в пограничных зонах, между и выше

Лимфатические узлы, принадлежащие к областям с обеих сторон пограничной зоны, считаются регионарными лимфатическими узлами. Пограничными зонами считаются следующие 4-сантиметровые полосы:

Между	Вдоль
Правое / Левое	Средняя линия
Голова и шея / грудная «летка	Ключично-акромиальная - верхний край лопатки
Грудная клетка / рука	Плечо - подмышка - плечо
Грудная клетка / брюшная стенка,	Спереди: середина между пупком и

поясница и ягодицы	реберной дугой. Сзади: нижняя граница грудного отдела позвоночника
Брюшная стенка, поясница и ягодицы / нога	Пахово-вертикально-ягодичная складка.

Метастазы в любых других лимфатических узлах, не относящихся к указанным группам, обозначаются как M1.

TNM Клиническая классификация

T - Первичная опухоль

Степень распространения первичной опухоли классифицируется после иссечения - pT.

N - Регионарные лимфатические узлы

N_x - Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 - Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов

N1 - Метастазы до 3 см в наибольшем измерении в любом из регионарных лимфатических узлов (e)

N2 - Метастазы более 3 см в наибольшем измерении в любом из регионарных лимфатических узлов и/или транзитные метастазы (з)

N2a - Метастазы более 3 см в наибольшем измерении в любом из регионарных лимфатических узлов (e)

N2b - Транзитные метастазы

N2c - Оба вида метастазов

Примечание. К транзитным метастазам относятся метастазы, вовлекающие кожу или подкожную клетчатку на расстоянии более 2 см от опухоли и не относящиеся к регионарным лимфатическим узлам.

M - Отдаленные метастазы

M - Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 - Нет признаков отдаленных метастазов Ml - Имеются отдаленные метастазы

M1a - Метастазы в коже или подкожной клетчатке, или в лимфатических узлах (e), за пределами регионарной зоны

M1b - Висцеральные метастазы

pTNM Патологическая классификация

pT - Первичная опухоль

pT_x - Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

pT0 - Первичная опухоль не определяется

pTis - Меланома in situ (I уровень инвазии по Clark) (атипичная меланоцитар-ная гиперплазия, выраженная меланотическая дисплазия, неинвазивная злокачественная опухоль)

pT1 - Опухоль толщиной до 0,75 мм, распространяющаяся до папиллярного слоя (II уровень инвазии по Clark)

pT2 - Опухоль толщиной до 1,5 мм и/или инфильтрирующая папиллярнорети-кулярный слой (III уровень инвазии по Clark)

pT3 - Опухоль толщиной до 4 мм и/или инфильтрирующая ретикулярный слой (IV уровень инвазии по Clark)

pT3a - Опухоль толщиной до 3,0 мм

pT3b - Опухоль толщиной до 4,0 мм

pT4 - Опухоль толщиной более 4 мм и / или инфильтрирующая подкожную клетчатку (V уровень инвазии по Clark) и/или имеется сателлит (ы) в пределах 2 см от первичной опухоли

pT4a - Опухоль более 4 мм толщиной и/или инфильтрирующая подкожную клетчатку

pT4b - Сателлит (ы) в пределах 2 см от первичной опухоли

Примечание. В случае несоответствия толщины опухоли и уровня инвазии pT категория определяется по наименее благоприятному критерию.

pN - Регионарные лифматические узлы

pN - Категории соответствуют N категориям

pNO - При анализе материала регионарной лимфаденэктомии должно использоваться не менее 6 лимфатических узлов.

pM - Отдаленные метастазы

pM - Категории соответствуют M категориям.

TNM Клиническая классификация

Первичная опухоль (T)

- Tis — меланома in situ
- T1a — меланома толщиной ≤ 1 миллиметр, уровень Clark II—III, без изъязвления
- T1b — меланома толщиной ≤ 1 миллиметр, уровень Clark IV—V или с изъязвлением
- T2a — меланома толщиной 1,01 — 2,0 миллиметра без изъязвления
- T2b — меланома толщиной 1,01 — 2,0 миллиметра с изъязвлением
- T3a — меланома толщиной 2,01 — 4,0 миллиметра без изъязвления
- T3b — меланома толщиной 2,01 — 4,0 миллиметра с изъязвлением

- T4a — меланома толщиной > 4,0 миллиметров без изъязвления
- T4b — меланома толщиной > 4,0 миллиметров с изъязвлением

Регионарные лимфатические узлы (N)

- N0 — метастазы в регионарные лимфатические узлы отсутствуют
- N1 — метастаз в 1 лимфатический узел
- N1a — определяется только микроскопически
- N1b — виден невооружённым взглядом
- N2 — метастазы в 2 — 3 лимфатических узла
- N2a — определяется только микроскопически
- N2b — видны невооружённым взглядом
- N2c — спутниковые * или транзиторные метастазы
- N3 — метастазы в 4 лимфатических узла, транзиторные или спутниковые метастазы

Отдалённые метастазы

- M0 — отдалённые метастазы отсутствуют
- M1a — метастазы в кожу, окружающие ткани или отдалённые лимфатические узлы
- M1b — метастазы меланомы в лёгкие
- M1c — отдалённые метастазы с подъёмом ЛДГ (лактатдегидрогеназы)

Рецидив меланомы (R)

- R0 — отсутствие рецидива
- R1 — микроскопический рецидив
- R2 — макроскопический рецидив

Группировка по стадиям

Стадия 0	pT is	N0	MO
Стадия I	pTl PT2	N0 N0	MO MO
Стадия II	pT3	N0	MO
Стадия III	pT4 Любая pT	N0 N1, N2	MO MO
Стадия IV	Любая pT	Любая N	Ml

Злокачественная меланома кожи

pT1	<0,75 мм	Уровень II
pT2	<1,5 мм	Уровень III

pT3	<4 мм	Уровень IV
pT4	>4 мм	Уровень V
N1	Регионарные < 3 см	
N2	Регионарные > 3 см и/или транзитные метастазы	

Примечание: Настоящая классификация цитирована по пятому изданию TNM классификации злокачественных опухолей под редакцией проф. Н.Н. Блинова (1998).

В США с 1983 г. используется **классификация меланомы кожи, разработанная Объединенным американским комитетом по стадированию злокачественных опухолей.**

Стадия

Критерии

IA

Локализованная меланома толщиной < 0,75 мм по Breslow или II уровня инвазии по Clark (T1, N0, MO).

IB

IIA

Локализованная меланома толщиной 0,75-1,50 мм по Breslow или III уровня инвазии по Clark (T2, No, MO).

Локализованная меланома толщиной 1,5-4,00 мм по Breslow или IV уровня инвазии по Clark (T3, N0, MO).

IIB

III

Локализованная меланома толщиной > 4 мм по Breslow или V уровня инвазии по Clark (T4, N0, MO).

Наличие пальпаторно смещаемых регионарных метастазов размером < 5 см в диаметре только в одном регионарном лимфатическом коллекторе, или

Наличие < 5 транзитных метастазов на расстоянии более 2 см от первичной опухоли при отсутствии регионарных метастазов (любая T, N1, MO)

IV

Наличие регионарных метастазов более чем в одном регионарном лимфатическом коллекторе, или наличие регионарных метастазов размером > 5 см в диаметре, или наличие пальпаторно не смещаемых регионарных метастазов, или наличие > 5 транзитных метастазов на расстоянии более 2 см от первичной опухоли, или наличие любого транзитного метастаза на расстоянии более 2 см от первичной опухоли в сочетании с метастазами 8 регионарных лимфатических узлов (любая T, N2, MO), или Наличие отдаленных метастазов (любая T, любая N, Ml или M2).

По литературным данным (С.З.Фрадкин, И.В.Залуцкий, Минск, 2000 г.) всего описано 17 основных факторов, наиболее серьезно влияющих на прогноз заболевания это:

1.Пол

2.Возраст

3. Фон, на котором возникла меланома

4. Локализация опухоли

5.Ее величина (см.)

6. Форма роста

7. Наличие изъязвленной поверхности

8. Кровоточивость

9. Перифокальное воспаление

10. Гистологический вариант опухоли

11.Пигментация

12. Толщина опухоли по A.Breslov в мм.

13.Уровень инвазии по W.Clark et el.

14.Внутрикожные сателлиты

15. Число регионарных метастазов

16. Объем операции

17. Распространенность опухолевого процесса (стадия)

ДИАГНОСТИКА

Методы диагностики первичной меланомы кожи можно разделить на клинические, инструментальные и морфологические.

Методы обследования пациентов

1. Оценка субъективных ощущений пациента и сбор данных анамнеза.

2. Оценка визуальных данных.

3. Проведение физикальных методов обследования.

4. Проведение дерматоскопии или эпилюминесценции.

5. Проведение термометрической и термографической диагностики.

6. Проведение радиоизотопной (радиофосфорной) диагностики.

7. Проведение рентгенологической диагностики.

8. Проведение ультразвуковой диагностики.

9. Проведение цитологической диагностики.

10. Проведение эксцизионной биопсии первичной опухоли.

Главными задачами обследования являются: 1) подтверждение (верификация) диагноза «меланома кожи»; 2) ранняя диагностика первичных меланом кожи на стадии «дометастазирова-ния», т.е. выявление опухолей при I уровне их инвазии по Clark и при их толщине не более 1,0 мм по Breslow; 3) определение степени местного распространения меланом кожи.

Сбор анамнеза: опрос родителей и пациента (если позволит возраст); учет жалоб ребенка, места жительства до появления признаков заболевания, случаев онкологических заболеваний среди родственников, вредные воздействия на организм матери во время беременности и на ребенка, указаний на врожденный характер невуса или на травму и др.

Осмотр больного: При наличии опухоли определение размера образования, консистенции опухоли, цвета и характера поверхности кожи (гладкая, изъязвленная, кровоточащая), осмотра окружающей опухоль кожи, региональных лимфатических узлов, исследования состояния органов и систем. Основными симптомами злокачественной трансформации новообразования кожи являются любые изменения его размеров, формы и характера пигментации, наблюдаемые в течение одного или нескольких месяцев. Настораживающими в этом смысле следует считать также зуд в области образования, изъязвление его поверхности, появление кровоточивости. При наличии выраженной клинической картины и соответствующего анамнеза диагноз меланомы кожи для специалиста не представляет трудности. Существуют, тем не менее, ситуации, когда оправдана тактика динамического наблюдения или диагностического удаления.

Лабораторные и инструментальные исследования. Для уточнения диагноза, величины опухоли, локализации и распространенности процесса, используют ряд дополнительных методов исследования: ультразвуковое исследование первичного очага и зон регионарного метастазирования; КТ области поражения и грудной клетки; сцинтиграфия мягких тканей РФП. Из инструментальных методов исследования следует отметить эпилюминисцентную микроскопию – неинвазивный метод исследования образований кожи в специальной иммерсионной среде с помощью дерматоскопа, а также метод компьютерной диагностики, когда зафиксированное с помощью цифровой видеокамеры изображение особым способом сохраняется в памяти компьютера и по определенным признакам сравнивается с имеющейся базой данных.

Дерматоскопия — самая ранняя диагностика меланомы. Проводится как с помощью простой лупы, так и с помощью дерматоскопа (эпилюминисцентного микроскопа) делающего прозрачным роговой слой эпидермиса. При этом можно с высокой долей вероятности определить является ли невус опасным или нет на основании системы ABCDE.

A — asymmetry, асимметричность родинки B — border irregularity, неровный край C — color, неодинаковый цвет разных частей родинки D — diameter, диаметр родинки более 6 миллиметров E — evolving, изменчивость невуса. На сегодняшний день разработанные компьютерные системы микродермоскопии повышают уровень ранней диагностики меланомы с 60 % до 90 %, но, к сожалению, часто только в экспериментальных условиях.

Среди новых диагностических подходов, необходимо отметить метод биопсии «сторожевого» или «часового» лимфатического узла, который уже получил широкое распространение в мире, как стандартный метод диагностики микрометастатического поражения регионарных лимфоузлов. В России эта методика только еще начинает использоваться при меланоме кожи. Метод основан на предположении, согласно которому метастазы в регионарных лимфатических узлах возникают в определенном порядке, обусловленном анатомическими особенностями лимфооттока от того или иного участка кожи. При этом, как правило, один или несколько регионарных лимфатических узлов, называемых «сторожевыми», первыми стоят на пути оттока лимфы и, следовательно, первыми поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками. Метод позволяет выявлять микрометастазы меланомы кожи в клинически неизмененных регионарных лимфатических узлах и, таким образом, является мощным прогностическим фактором. Он также позволяет отказаться от выполнения профилактических лимфодиссекций – травматичных оперативных вмешательств, нарушающих естественную циркуляцию лимфы и увеличивающих риск локальной диссеминации.

Первичную опухоль нельзя пунктировать и нарушать ее целостность. В случае изъязвления поверхности опухоли (мазки, отпечатки), а также в пунктатах лимфатических узлов для подтверждения диагноза и распространенности процесса используется цитологический метод исследования. Окончательный диагноз ставится по результатам гистологического исследования опухоли, после ее иссечения с учетом клинических данных и данных дополнительных методов исследования.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз меланомы проводится, как с доброкачественными пигментными образованиями (ювенильная меланома, невус Якимото или монгольские пятна, себорейная бородавка, нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена), опухоли сосудистого происхождения (капиллярная и склеродермальная гемангиома), эпидермальные кисты), так и со злокачественными (злокачественная гистиоцитома, эмбриональная рабдомиосаркома, рак кожи (из придатков кожи и сальных желез).

Пример формулировки диагноза. Узловая меланома волосистой части годовы, стадия IV, pT4N0M0.

ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время принято различать первичную и вторичную профилактику злокачественных опухолей. Меланома кожи не является исключением из этого правила.

Первичная профилактика меланомы кожи (РРГ)

Первичная профилактика меланомы кожи является комплексной и включает в себя следующие направления: онкогигиеническое, генетическое, иммунобиологическое и биохимическое.

Исходя из известных факторов риска развития меланомы кожи, онкогигиеническое направление должно быть нацелено на устранение или ограничение повреждающего воздействия на кожу УФ-лучей, ионизирующей радиации, электромагнитного излучения, а также химических канцерогенов. Кроме того, врачи и население должны знать о возможности потенциальной опасности применения некоторых гормональных лекарственных препаратов (экзогенные эстрогены). Генетическое направление следует использовать при выявлении и диспансеризации лиц с врожденной предрасположенностью к меланоме, включая больных с фамильной меланомой, их родственников, а также с диспластическим невусным синдромом. Для перечисленных категорий лиц и их родственников целесообразно наблюдение в медико-генетических консультациях. Иммунологическое направление может оказаться полезным для выявления и лечения лиц с различными формами иммунодефицита, иммунодепрессии, в том числе лекарственной, у больных с пересаженными органами. Биохимическое направление первичной профилактики меланомы кожи в основном находится в состоянии научной разработки. Действенные препараты для предупреждения меланомы пока еще не предложены.

Вторичная профилактика меланомы кожи

Вторичная профилактика меланомы кожи заключается в своевременном выявлении и хирургическом удалении у здоровых людей предбластоматозных образований кожи. При меланозе Дюбрейля необходимость профилактического иссечения сомнений не вызывает. Вопрос об удалении доброкачественных пигментных невусов является более сложным. Требуется выделение той группы невусов, которые должны подвергаться хирургическому удалению из-за высокого риска малигнизации. Сюда относятся невусы, которые из-за своей локализации подвергаются травматизации, диспластичес-кие невусы, а также большие и гигантские невусы.

Подход к профилактическому удалению ДН должен быть дифференцированным. При отягощенном семейном анамнезе или излеченной ранее меланоме кожи показано иссечение всех подозрительных на малигнизацию невусов. У остальных пациентов с ДН-синдромом допустимо наблюдение с периодическим использованием высокоразрешающей цветной фотографии.

Профилактическое иссечение больших и гигантских пигментных невусов целесообразно выполнять как можно раньше из-за высокого риска их малигнизации. По возможности, эти невусы должны быть удалены путем тотального одномоментного иссечения. Несоблюдение

этого правила может увеличить риск их малигнизации. При иссечении пигментного невуса необходимо отступить не менее 1,0 см от его видимых границ и удалить подлежащую жировую клетчатку на глубину не менее 0,3 см. Выбор обезболивания должен определяться величиной невуса. При линейном размере до 10 см допустима местная инфильтрационная анестезия окружающих тканей, но не самого невуса. Иссечение больших и гигантских невусов требует общего обезболивания. Все удаленные невусы должны подвергаться плановому гистологическому исследованию.

СКРИНИНГ

Скрининг является одной из организационных форм раннего выявления злокачественных опухолей при профилактическом обследовании населения. В отличие от обычных массовых (сплошных) профилактических обследований, в скрининговые программы включают только те контингенты населения, в которых риск искомого заболевания, в данном случае меланомы кожи, выше, чем в общей популяции. Диагностические методы, используемые в скрининге, должны быть эффективными и дешевыми, быстрыми и нетрудными в исполнении, безопасными и приемлемыми для обследования. Физикальный метод (осмотр, пальпация), который является основным в скрининге меланомы кожи, полностью отвечает этим требованиям. Накопленный к настоящему времени опыт проведения скрининга меланомы свидетельствует о высокой его эффективности в ранней диагностике опухоли и предопухолевых заболеваний кожи. Подчеркивается, что в скрининговых программах наряду с физикальным врачебным обследованием можно с успехом использовать и метод самообследования. Установлено, что проведение скрининга оправдано в регионах с высокой заболеваемостью населения меланомой.

Основные трудности возникают при формировании популяции высокого риска. Программа скрининга должна включать в себя следующие этапы: 1) организация отбора контингента риска; 2) обучение лиц из популяции риска методам и технике самообследования; 3) проведение обследования врачами-онкологами в популяции риска не реже 2 раз в год.

ЛЕЧЕНИЕ.

В число методов лечения входят: хирургический, лучевой, лекарственный, биоиммуннологический и их комбинация.

Методы лечения локальных и распространенных форм заболевания следующие: 1) хирургический (иссечение первичной опухоли); 2) хирургический + криодеструкция (при подкожных метастазах); 3) криодеструкция как самостоятельный метод (при подкожных метастазах); 4) электроэксцизия; 5) иммунотерапия (после иссечения первичного очага) — находится в стадии изучения у детей); 6) лучевая терапия (возможно ее применение в 2 случаях

— при рецидивном характере облучение рубца после иссечения рецидива и облучение метастазов; при сомнении в радикальности операции).

Некоторые особенности методов лечения меланомы:

- Хирургическое лечение. Как для первичной опухоли, так и для лечения рецидивов. Выполняется иссечение опухоли. Опухоль удаляют вместе с прилежащим участком внешне неизмененной кожи, в зависимости от стадии, на расстоянии от 1 см. до 2-3 см. Вместе с опухолью удаляют подкожную клетчатку до апоневроза или фасции подлежащей мышцы с последующей пластикой. Удаление самой фасции — спорный момент и не признаётся некоторыми авторами. При положительных (метастатических) лимфатических узлах проводится их удаление.
- Mohs хирургия (Frederick Mohs) — хирургические вмешательства под контролем микроскопа для увеличения эффективности при операциях по поводу опухолей кожи.
- Иммунотерапия — интерферон-альфа (IFN-A), интерлейкин-2 (IL-2) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующего фактор (GM-CSF). Исследование, выполненное Восточной кооперативной онкологической группой (ECOG), показало, что применение интерферона-альфа-2b в максимально переносимых дозах обеспечивает значительное удлинение безрецидивного периода и общей выживаемости по сравнению с отсутствием адъювантной терапии.
- Лучевая терапия - суммарная очаговая доза-4000-4500 рад. Оптимальная суммарная доза — 10000 рад. (Разные протоколы отличаются)
- Регионарная и системная химиотерапия при генерализации процесса: дакарбазин (DTIC), кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), цисплатин, тамоксифен, циклофосфан и др.
- Исследуется генная терапия направленная на внедрение супрессоров опухоли p53 гена, p16INK4a, инактивация сигнального онкогенного пути — ras, — c-myc и т. д.

Возможны:

- Криодеструкция
- Лазерная деструкция
- Фотодинамическая терапия

Современные подходы к лечению меланомы кожи различаются в зависимости от стадии заболевания. Одна из биологических особенностей меланомы – слабая чувствительность к химиотерапевтическому и лучевому воздействию, поэтому ведущим в лечении меланом кожи у детей остается хирургический метод. Хирургический метод лечения остается ведущим для больных меланомой кожи с первичной опухолью и/или регионарными метастазами. Основные рекомендации по хирургическому иссечению первичной меланомы касаются границ отступа от

опухоли. В настоящее время четко показано, что широкое иссечение (4–5 см. от краев опухоли) не улучшает ни непосредственных, ни отдаленных результатов лечения. Для меланомы in situ адекватным является отступ 0,5–1 см., при предполагаемой толщине опухоли до 1 мм. отступ составляет 1 см, при толщине опухоли 1–4 мм. – 2 см. И лишь при первичных опухолях с выраженной инвазией (более 4 мм. толщиной) может быть рекомендован отступ, превышающий 2 см. Долгое время оставался нерешенным вопрос о целесообразности выполнения профилактических лимфодиссекций у больных меланомой кожи без клинически определяемых метастазов в регионарные лимфатические узлы. Проведенные проспективные клинические исследования не показали какого–либо позитивного эффекта профилактической лимфаденэктомии на общую выживаемость больных, поэтому рутинное выполнение таких операций сейчас не рекомендуется.

Другим направлением в современной системе профилактического лечения больных меланомой кожи с неблагоприятным прогнозом является иммунотерапия рекомбинантным интерфероном (рИФ-α), который благодаря своим уникальным биологическим свойствам в течение длительного времени находится в центре внимания исследователей. Говоря о меланоме кожи, следует отметить, что основанием для изучения возможностей профилактического лечения послужили данные о том, что применение рИФ-α является эффективным у 10–15% больных с метастатической меланомой, вызывая в одной трети случаев стойкие длительные ремиссии. Европейским медицинским агенством по изучению эффективности лекарственных средств было одобрено назначение малых доз рИФ α-2a в качестве профилактического лечения больных меланомой кожи II стадии. К наиболее часто встречаемым побочным эффектам терапии интерферонами относят гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, миалгия, артралгия), усталость, депрессия, потеря аппетита и веса, миелосупрессия, тромбоцитопения, нарушение функции печени. Степень их выраженности зависит от дозы препарата. Рекомбинантные интерфероны остаются одними из наиболее широко изучаемых препаратов. Так, в конце 90–х годов XX века была разработана полусинтетическая форма рИФ-α-2b, дополнительно включающая молекулу полиэтиленгликоля. Новая технология PEG–модификации белков позволяет увеличить время циркуляции таких белков в кровяном русле, снижает их иммуногенность, уменьшает чувствительность к протеолизу.

Возможности лекарственной терапии метастатической меланомы кожи очень ограничены и не могут удовлетворять клиницистов. Несмотря на появление новых противоопухолевых препаратов и их различных комбинаций, в том числе с включением биологически активных веществ, за последние 30 лет так и не было достигнуто значительного улучшения выживаемости больных с отдаленными метастазами. Медиана выживаемости больных с IV стадией заболевания

составляет около 6–8 месяцев, а 5–летняя выживаемость не превышает 5%. Основную причину неудач исследователи видят в высокой устойчивости опухоли к основным группам химиотерапевтических препаратов, применяемых в онкологии. Различные комбинации химиопрепаратов, ранее применявшихся при лечении детей с диссеминированной формой меланомы кожи, в настоящее время, представляют лишь исторический интерес, так как показали свою не низкую эффективность. Поэтому необоснованно рутинное назначение в послеоперационном периоде адъювантной химиотерапии больным меланомой кожи II–III ст. Только производные имидазолкарбоксамида, мочевины, платины, винкаалкалоиды и таксаны, оказывающие регистрируемый клинический эффект на рост метастазов в 10–20% случаев, продолжают оставаться препаратами выбора при лечении диссеминированных форм заболевания. Дакарбазин, диметил–триазено–имидазол карбоксамид (DTIC), продолжает оставаться единственным официально зарегистрированным в США средством для лечения диссеминированной меланомы кожи, а его эффективность уже в течение 30 лет считается «эталонной».

Частота объективных ответов, регистрируемых при использовании монотерапии DTIC, составляет 15–20%, а полные регрессии наблюдаются у 5% больных с диссеминированной формой заболевания. Наиболее чувствительными к препарату оказались метастазы МК в мягкие ткани, кожу, подкожно–жировую клетчатку, лимфоузлы, легкие. Средняя продолжительность ремиссий не превышает 3–6 месяцев. В целом терапия DTIC хорошо переносится больными, а его основные побочные эффекты ограничены тошнотой/рвотой и умеренной миелосупрессией. Наиболее часто используются следующие режимы монотерапии DTIC: 1) внутривенное (в/в) введение препарата в дозе 200–250 мг/м^2/день – 5 дней каждые 3–4 недели и 2) однократная 1–часовая в/в инфузия в дозе 850–1000 мг/м^2 с интервалом 3–4 недели.

Темозоламид – новый алкилирующий препарат второго поколения, производное имидазотетразинов. В отличие от DTIC препарат не требует активации в печени и при физиологической pH спонтанно превращается в свой активный метаболит. Его преимуществом является 100%–ная биодоступность при пероральном приеме и хорошая проникающая способность в ткани, включая пенетрацию через гематоэнцефалический барьер. Результаты Европейского многоцентрового исследования по сравнению клинической эффективности темозоламида (200 мг/м^2 – 5 дней) и DTIC (250 мг/м^2 – 5 дней) у не леченных больных метастатической меланомой оказались практически одинаковыми. В настоящее время активно изучается активность препарата при метастазах метастатической меланомы в головной мозг.

Производные нитрозометилмочевины также широко используются в лечении диссеминированной МК, давая объективный ответ в 13–18% случаях. Их применение сопровождается длительной кумулятивной миелосупрессией с максимальной выраженностью на

4–5 неделе после завершения курса. Эффективность производных нитрозометилмочевины повышается при использовании в сочетании с цисплатином, винкристином, дактиномицином.

Фотемустин является наиболее активным производным нитрозомочевины при метастатической меланоме кожи, обладая значительной проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер. Отличительной особенностью препарата является его значительная активность при метастазах метастатической меланомы в головной мозг.

Стандартная схема лечения включает в/в 60–минутные инфузии препарата в дозе 100 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни, далее следует 4–5 недель перерыва, затем введения проводятся каждые 3 недели в той же дозе. Следует отметить, что гематологическая токсичность 3–4 степени является основным дозозависимым и дозолимитирующим осложнением. Однако она предсказуема, отсрочена, обратима и менее выражена при использовании препарата в качестве 1 линии химиотерапии. В настоящее время признано целесообразным проводить монохимиотерапию фотемустином. В то же время его комбинация с лучевой терапией при одинаковой частоте объективных ответов дает увеличение длительности ответа и времени до последующего прогрессирования.

Цисплатин и винкаалкалоиды в режиме монотерапии обладают умеренной эффективностью, не превышающей 14%, и используются преимущественно в комбинированных химиотерапевтических и биохимиотерапевтических режимах. Известными токсическими эффектами цисплатина являются нефротоксичность, нейротоксичность, ототоксичность, рвота и миелосупрессия. К побочным эффектам винкаалкалоидов относят периферическую нейропатию и миелосупрессию.

В последнее время при метастатической меланоме кожи широко изучается активность таксанов, которые в режиме монотерапии дают 16–17% объективного эффекта и используются в качестве 2–3 линии химиотерапии.

Роль полихимиотерапии в лечении диссеминированной МК остается неясной. Применение полихимиотерапии может приводить к более выраженному по сравнению с монохимиотерапией сдерживающему эффекту на рост метастазов, однако при этом достоверно не влияет на увеличение продолжительности жизни больных.

Остается еще не до конца изученным вопрос комбинирования полихимиотерапии с биопрепаратами, в первую очередь, такими как рекомбинантный интерферон-α и интерлейкин–2. Эффективность обоих препаратов в режиме монотерапии составляет 5–20% при средней продолжительности ответа 4–8 месяцев. В основе идеи комбинации химиотерапии и иммунотерапии (био/иммунохимиотерапии) лежит концепция о возможном синергизме действия цитотоксических и биологически активных агентов, однако, настоящее время, преждевременно

рассматривать биохимиотерапию в качестве стандартного лечения больных диссеминированной меланомой кожи.

На сегодняшний день проводятся широкомасштабные исследования возможностей генной терапии, вакцинотерапии, антиангиогенной терапии, моноклональных антител, однако пока не получены обнадеживающие результаты.

Дальнейшее ведение. После окончания лечения ребенок продолжает наблюдаться и проходить периодическое обследование с целью выявления рецидива, метастазов.

Информация для пациента (краткие рекомендации). Родители ребенка должны быть проинформированы о побочных эффектах лечения, ранних и поздних осложнениях, получить рекомендации по консультациям у других специалистов, необходимым обследованиям, их периодичности, рекомендации по образу жизни.

Прогноз. В случае адекватно проведенного лечения благоприятен прогноз при локальной форме заболевания, малых размерах образования, I-III уровне инвазии и толщине опухоли менее 1,5 мм. Прогноз для больных меланомой кожи, возникшей на фоне крупного врожденного невуса, чрезвычайно неблагоприятен (приблизительно 65% больных умирают от диссеминации процесса). Ухудшает прогноз локализация вне туловища и конечностей и семейный онкологический анамнез.

Рекомендованная литература:

Дурнов Л.А. и др. Злокачественные опухоли кожи у детей. Москва, Комплекс Sirius, 2000.

Опухоли и опухолевые процессы у детей. Под редакцией Е.Д. Черствого, Г.И. Кравцовой, А.В. Фурманчука. Минск, 2002.

Харькевич Г.Ю. Генетический анализ меланомы кожи и оценка роли диспластических невусов в ее развитии. Москва, 1996.

Гольберт З.В. Гистогенез, гистология, классификация пигментных (меланоцитарных) опухолей кожи. В кн.: Пигментные опухоли человека. Серия Онкология. Том 7. Под общей ред. А.И. Шнирельмана. М.: ВИНИТИ, 1975.

Гольберт З.В., Червонная Л.В., Клепиков В.А., Романова О.А. Лентигинозная меланоцитарная дисплазия как предшественник развития злокачественной меланомы. Архив патологии 1982; 12: 36–41.

Романова О.А. Ранняя диагностика и профилактика меланомы кожи: Руководство–атлас. М.:МИА, 2012; 20–25.

Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body examination reduces the incidence of thick melanomas. Intern J Cancer 2010; 126(2): 450–8.

Clark WH, Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. The B–K mole syndrom. Arch Dermatol 1978; 114(5): 732–9.

Elder DE, Leonardi J, Goldman J, Goldman SC, Greene MH, Clark WH. Displastic nevus syndrome. A phenotypic association of sporadic cutaneous melanoma. Cancer 1980; 8.

Saparadin A, Bronstein M, Saparadin S. Prevalence of patient misperceptions regarding melanoma. Dermatology 2012; 66(4, suppl. 1): AB–147.

Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Диспластический невус. Дерматология: Атлас–справочник, 1999; 190–4.

Мерта Дж. Справочник врача общей практики. Глава 97. Пигментные образования. Пер. с англ. Италия: Мак-Гроу-хилл Либри, 1998.