

Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи

В.Г. Лемехов, проф.

*... широкое использо-
вание скрининга благо-
творно отразится на
ранней диагностике
меланом кожи и будет
способствовать улучше-
нию результатов
лечения этого опасного
заболевания.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Меланома кожи еще 30–40 лет назад была сравнительно редким заболеванием в большинстве стран мира. Однако за истекшее время частота возникновения этой болезни значительно увеличилась и продолжает неуклонно возрастать. Среднегодовой темп прироста заболеваемости этой опухолью в мире составляет около 5% (в США – 4%, в России – 3,9%) и может считаться одним из самых высоких среди всех злокачественных опухолей, кроме рака легкого.

В настоящее время меланома стала представлять реальную угрозу для значительного числа людей. Так, если в США в 1984 г. было выявлено 18 000 больных меланомой кожи и 5500 человек умерли от нее, то в 1994 г. эти цифры возросли до 32 000 и 8 000 человек соответственно.

В различных регионах мира показатели заболеваемости меланомой существенно отличаются. За период 1988–1992 г. наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи $23\text{--}29,8\text{‰}$ были характерны для белого населения Австралии и Новой Зеландии. Достаточно высокий уровень заболеваемости $15\text{--}18,6\text{‰}$ отмечен среди европейцев, живущих в Зимбабве, белых мужчин США (Лос-Анжелес, Сан-Франциско), женщин Австрии, Норвегии. Высокий, по меркам Европы, уровень в $8,8\text{--}14,1\text{‰}$ был среди жителей Дании, Италии, Швейцарии, Швеции, мужчин Австрии и Норвегии. Самые низкие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой кожи $0,1\text{--}1,5\text{‰}$ выявлены в Алжире, у индейцев и черных жителей США, Уганды, Зимбабве, в Китае, Корее, Японии [6].

В России ежегодно меланомой кожи заболевают свыше 5700 человек и более 2200 человек умирают от нее. В 1998 г. стандартизованный показатель заболеваемости меланомой кожи у мужчин был $2,9\text{‰}$, у женщин – $3,2\text{‰}$. За 10 лет (1989–1998) прирост данного показателя у мужчин составил 45%, у женщин – 41 %, при среднегодовом темпе прироста 4,2% и 3,5% соответственно [7]. Стандартизованный показатель смертности от меланомы кожи у мужчин стал $1,2\text{‰}$, у женщин – $1,1\text{‰}$.

По данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, в 1996 г. удельный вес мужчин, страдающих меланомой кожи, среди всех больных злокачественными опухолями составил 1,4%, женщин – 1,8% (в 1990 г. он составлял по 0,9% у тех и других). За 15-летний период (с 1980 по 1995 г.) стандартизованный показатель заболеваемости меланомой кожи увеличился у мужчин с $2,1\text{‰}$ до $3,2\text{‰}$ (в 1,5 раза), у женщин – с $2,9\text{‰}$ до $5,2\text{‰}$ (в 1,8 раза) [5]. Эти показатели практически полностью совпадают с общероссийскими.

В онкологических учреждениях России в 1998 г. лечились 38 855 больных меланомой кожи, из них 5 и более лет пережили 19 950 (51,3%). Из числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом 33,5% имели позднюю (III–IV) стадию меланомы, и половина из них не пережили одного года.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Меланома кожи развивается вследствие злокачественного превращения меланокитов и меланобластов. Эмбриогенетически меланоциты являются производными нейроэктодермального гребешка, из которого их предшественники мигрируют в кожу и другие органы на ранних сроках внутриутробного развития. Меланоциты кожи имеют вид отростчатых клеток, располагающихся на базальной мембране среди элементов росткового слоя эпителия. Их основной функцией является выработка пигмента меланина. Производимый ими меланин захватывается эпителиоцитами, и степень насыщенности последних пигментом определяет цвет кожи человека. У представителей разных рас количество меланоцитов практически одинаково, но для темно- и чернокожих людей характерно увеличение размеров меланоцита и более интенсивное насыщение меланином клеток всех слоев эпидермиса.

Приходится с сожалением признать, что многие вопросы этиологии меланомы до сих пор разработаны далеко не полностью. В свете современной молекулярно-генетической теории в основе злокачественного роста лежат необратимые повреждения генотипа нормальной клетки под воздействием физических, химических и биологических канцерогенных агентов. Эти нарушения могут иметь как генетический (генные мутации, хромосомные aberrации, изменения целостности хромосом или количества генов), так и эпигенетический, обменный характер (например, нарушения в ферментной системе ДНК). Клетки с поврежденной ДНК приобретают способность к беспредельному размножению, формированию опухоли и метастазированию.

Одним из распространенных генных нарушений в опухолях человека является повреждение гена p53, который в нормальном состоянии контролирует пролиферацию клеток и, тем самым, подавляет возможность опухолевого роста. При мутации самого гена p53 его туморсупрессорная функция становится невозможной, что открывает путь к возникновению опухоли. Мутации этого гена обнаруживаются в различных злокачественных опухолях, включая и меланому кожи. Наряду с этим, имеются сведения о наличии связи повреждения генов p16 и p15 с развитием семейной меланомы, а также и о других генных нарушениях, выявляемых в различных фазах развития и роста меланомы.

При построении этиологической модели меланомы был выделен ряд причинных факторов, которые или вызывают злокачественное превращение меланоцитов, или способствуют этому. Обычно их называют факторами риска и подразделяют на экзогенные, находящиеся в окружающем нас мире, и эндогенные, порожденные самим организмом человека. Конечно, подобное разделение в определенной мере является условным, поскольку существование любого живого организма невозможно без постоянного взаимодействия с окружающей средой. Поэтому при возникновении и развитии меланомы кожи, впрочем, как и многих других опухолей, имеет место сочетанное воздействие на человека повреждающих факторов.

ЭКЗОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Данная группа факторов риска представлена физическими, химическими и биологическими агентами окружающей среды, обладающими непосредственным, прямым воздействием на кожу.

ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА:

- Ультрафиолетовое (УФ) излучение солнца.
- Ионизирующая радиация.
- Электромагнитное излучение.
- Флюоресцентное освещение.
- Хроническая травматизация кожи.

Ультрафиолетовая (УФ) часть солнечного спектра в настоящее время является, по общему признанию, одним из существенных факторов риска возникновения злокачественных опухолей кожи. Считается, что УФ-излучение вызывает мутации туморсупрессорных генов p53, p16 и p15. Его канцерогенное влияние с особой очевидностью прослеживается при базалиомах и плоскоклеточном раке кожи, которые, как это хорошо

известно, обычно развиваются на открытых, наиболее подвергаемых инсоляции областях тела человека. У больных меланомой отмеченная закономерность прослеживается не столь отчетливо, исключая, быть может, более частое поражение кожи голени у женщин, т. е. именно той части тела, которая оказывается наименее защищенной от солнца.

В отличие от рака для меланом является более характерным возникновение на коже тех анатомических областей, которые обычно закрыты одеждой. Данное несоответствие объясняется тем, что существующая причинная связь между УФ-излучением и развитием меланомы более сложна и имеет некоторые особенности. Как оказалось, риск заболевания меланомой находится в прямой зависимости не только от длительности, но и от интенсивности солнечного воздействия. Даже относительно кратковременное, но сильное УФ-излучение может обеспечить высокий канцерогенный эффект. В этой связи становится понятным, почему меланома нередко возникает у людей, которые по различным обстоятельствам большую часть жизни находятся в помещении, а свой отдых предпочитают проводить на пляже под открытым солнцем, и что особенно опасно, в южных и экваториальных странах.

В последние годы в литературе подчеркивается высокая опасность солнечных ожогов кожи как причинного фактора меланомы. При этом даже те из них, которые были получены в детском, подростковом и юношеском возрасте могут сыграть роковую роль в развитии опухоли в последующие годы.

Наблюдаемое в наши дни техногенное разрушение озонового слоя атмосферы, который защищает нас от чрезмерно интенсивного УФ-излучения солнца, появление так называемых «озоновых дыр» в стратосфере еще более увеличивает канцерогенный эффект инсоляции.

Ионизирующая радиация, обладая выраженными мутагенными свойствами, является универсальным фактором канцерогенеза многих опухолей, включая меланому. По данным D. Austin, P. Reynolds [9], в исследовании по методу «случай-контроль» относительный риск развития этой опухоли у работающих с радиоактивными материалами составил 3,4, а у занятых в ядерных испытаниях на полигоне в Тихом океане был еще выше – 4,5. В собранных этими авторами данных литературы среди лиц, имевших профессиональные контакты с ионизирующей радиацией, относительный риск смертности от меланомы также оказался выше, чем в общей популяции и колебался в пределах 2,4–5,0.

Электромагнитное излучение оказывает определенное неблагоприятное воздействие на организм человека. Это прослеживается в некоторых профессиональных группах. Так, по имеющимся сведениям, относительный риск развития меланомы среди работников электронной промышленности составляет 1,4, среди лиц, занятых в телекоммуникационной индустрии – 2,6.

Оценка флюоресцентного освещения как фактора риска развития меланомы носит противоречивый характер. Тем не менее, в специально проведенном исследовании J. Elwood [11] установил статистически достоверное увеличение относительного риска развития опухоли (до 2,6) у лиц, которые 20 лет и более работали в помещениях с флюоресцентным освещением.

Травматизация неизменной кожи, особенно хроническая, создает опасность развития рака кожи. Принято считать, что для возникновения меланомы данный фактор не имеет существенного значения. Описанные единичные наблюдения развития меланомы в послеоперационных рубцах и хронических язвах кожи являются скорее исключением, чем правилом. Тем не менее, в литературе можно встретить упоминание о более частой локализации меланомы у чернокожих африканцев на подошвенной поверхности стоп, чем на коже других частей тела. Это связывают с возможными хроническими повреждениями кожи данной области, особенно у лиц, не использующих обувь.

Более значительным фактором риска развития меланомы признается травматизация невусов. Особо подчеркивается, что опасность представляет как многократное, так и однократное повреждение, которые имеют практически эквивалентное значение [1]. По данным этих исследователей, травма предшествующих невусов является наиболее частым экзогенным фактором риска развития меланомы кожи. Из 976 больных у 563 (57,7%) при опросе авторы получили четкие указания на травмирование пигментного невуса, из которого впоследствии развилась меланома. Вместе с тем, А.П. Шанин [8] отметил травму невуса как возможный пусковой механизм развития меланомы только у 91 (27%) из 337 больных. По сборным данным К.В. Даниель-Бека, А.А. Колобякова [4], данный фактор выявляется с частотой 30–88%. На основании накопленного клинического опыта к настоящему времени сформировалось устойчивое мнение о том, что различные травмы невусов крайне неблагоприятны, поскольку их следствием являются меланомы.

ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Эта группа факторов риска имеет важное значение в основном для тех категорий людей, которые в процессе своей профессиональной деятельности испытывают постоянное воздействие некоторых вредных химических веществ, способствующих развитию меланомы. Так, более частое возникновение меланомы было выявлено у работников нефтехимических, химических (в частности, производящих азотную кислоту), резиноизготавливающих предприятий, а также у лиц, занятых в производстве винилхлорида, поливинилхлорида, пластмасс, бензола, пестицидов [9]. Эти же исследователи приводят сведения о статистически достоверном увеличении смертности от меланомы у работников фармацевтической промышленности, рабочих нефтехимических предприятий, шахтеров, добывающих каменный уголь.

Имеются данные о возможности некоторых красителей для волос активизировать развитие меланомы, поскольку в их составе обнаруживаются ароматические красящие агенты, которые проявляют канцерогенные свойства у экспериментальных животных. Используемые с косметической целью химические (кремы) и механические способы удаления волос не увеличивают риск возникновения меланомы.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Из биологических факторов риска возникновения меланомы кожи наибольшее значение имеют особен-

ности питания, кожные болезни, вирусные инфекции и некоторые лекарственные препараты.

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ

Возможная роль особенностей диеты как причины или, наоборот, защитных факторов развития злокачественных опухолей человека давно находится под пристальным вниманием исследователей. Действительно, к настоящему времени уже получены данные о более частом развитии опухолей некоторых локализаций при высоком уровне потребления жиров животного происхождения и белков, а также при недостаточном питании свежими овощами и фруктами, богатыми витаминами С и А, другими биологически активными веществами, снижающими риск развития рака.

Применительно к меланоме кожи было проведено исследование с использованием сравнительного анализа «случай-контроль» у большой группы больных с гистологически подтвержденным диагнозом [13]. Эти авторы не получили никаких достоверных данных о связи риска развития меланомы с особенностями питания пациентов. Однако в подобно организованном исследовании С. Holman и соавт. [12] показали, что такие выводы являются справедливыми только для больных, имевших меланомы с поверхностно-распространяющимся и неклассифицируемым типом роста. В то же время у больных с нодулярной (узловой) формой роста опухоли был отмечен статистически достоверный более высокий уровень среднего ежедневного потребления белка и животного жира. Приведенные данные позволяют включить выявленные особенности питания в число факторов риска развития меланомы.

Оценка влияния алкоголя на риск развития меланомы неоднозначна. Исследования, посвященные сугубо практической стороне вопроса, связанной с длительностью, объемом и видом потребляемых спиртных напитков, не подтверждают их канцерогенной активности для данной опухоли. Однако в теоретическом отношении подобная опасность не может быть полностью исключена, поскольку алкоголь усиливает образование меланостимулирующего гормона.

Можно с удовольствием отметить полное отсутствие связи между потреблением чая или кофе и риском развития меланомы.

КОЖНЫЕ БОЛЕЗНИ

Вероятность увеличения риска развития меланомы у лиц с такими предшествующими заболеваниями, как акне, псориаз и дерматиты, не получила подтверждения.

ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В исследовании R. Gallagher и соавт. [13], организованном по принципу «случай-контроль», был проведен опрос участников о ранее перенесенных вирусных заболеваниях, включая свинку, инфекционный мононуклеоз, ветряную оспу, краснуху и корь.

Из перечисленных болезней только краснуха встретилась среди больных меланомой немного чаще, чем в контрольной группе. Анализ с учетом пола показал, что эта особенность ограничивалась женским контингентом и статистически достоверно увеличивала относительный риск развития меланомы до 1,5. Однако сами