

Skin Cancer

Lecturer:

**Senchukova Marina Alekseevna, MD, PhD,
professor of the Oncology department of the
Orenburg State Medical University**

- Globally, two to three million non-melanoma skin cancers are diagnosed each year. More than 132,000 melanoma skin cancers are diagnosed.
- Over the past three decades, more people have had skin cancer than all other cancers combined.
- About 90 percent of nonmelanoma skin cancers are associated with exposure to ultraviolet (UV) radiation from the sun
- Change in global climate is affecting skin cancer rates. Changes in the ozone layer means more solar UV radiation is reaching the Earth's surface. Some estimate that a 10 percent decrease in ozone levels could potentially lead to an additional 300,000 non-melanoma and 4,500 melanoma cases.
- One person dies of melanoma every hour (every 52 minutes).
- Symptoms of skin cancer can be easily confused, especially if patient had a history of non-cancerous moles, freckles, or growths.

ЭТИОЛОГИЯ

- **Физические факторы:** ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация, термические воздействия, механические повреждения.
- **Химические факторы:** химические канцерогены, содержащиеся в продуктах переработки органического топлива (каменноугольная смола, мазут, сажа, мышьяк и др.).
- **Биологические факторы:** ВПЧ, краснуха
- **Наследственные особенности** (белая кожа, голубые глаза, рыжие волосы, большое количество пигментных образований на коже).
- **Фоновые заболевания:** факультативные и облигатные.
- **Лица с иммуносупрессией** (химиотерапия, СПИД, трансплантация органов)

МОРФОЛОГИЯ И ВИДЫ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

- Доброкачественные опухоли (папиллома, атерома, фиброма).
- Предраковые заболевания:
 - **Факультативные** - старческая атрофия кожи, гиперкератоз, "кожный рог", поражения кожи лучами радия, мышьяком и др.).
 - **Облигатные** - пигментная ксеродерма, болезнь Боуэна, эритроплазия Кейра и Педжета, премеланоз Дюбрейя;
- Рак кожи (базалиома, плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак, аденокарцинома из сальных и потовых желез).
- Пигментные опухоли (пигментные невусы, Меланома).

ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ ПРЕДРАК КОЖИ

- кожный рог
- кератоакантома
- старческая (себорейная) кератома
- хронические дерматиты
- трофические язвы
- рубцы
- папилломы и бородавки при их постоянной травме (бритье, прижигания ляписом, кислотами), атеромы.

Actinic keratoses



Multiple
keratoses
appearing as
red bumps and
tan crusts on
the forehead
and scalp.

Actinic keratoses



Crusted lesions
varying in color
from red to
brown on the
cheek and ear.

Actinic keratoses



Scattered, thick red scaly patches on the back of the hand.

Actinic keratoses



Lower lip with cracks filled with dried blood and horn-shaped scale covering large keratosis.

Actinic keratoses



Typical actinic keratosis with red scaly lesions on the back of the hand.

Кожный рог



© 1994 Jeffrey L. Melton, M.D.

Кожный рог



- участок избыточного орговения в виде плотного, темно-коричневого сосочка

Кератоакантома



- имеют вид коричневатых бляшек на лице, шее, тыле кистей рук.

Кератоакантома



Старческий кератоз или базально-клеточная папиллома



ОБЛИГАТНЫЙ ПРЕДРАК КОЖИ

- пигментная ксеродерма
- болезнь Боуэна
- болезнь Педжета
- эритроплазия Кейра
- Премеланоз Дюбрейля

Пигментная ксеродерма



- врожденная дистрофия кожи, проявляется сверхчувствительностью к солнечным лучам с раннего детского возраста. Под действием инсоляции возникает дерматит, появляются пигментные пятна, наступает атрофия кожи с очагами гиперкератоза и расширением сосудов. Бородавчатые разрастания переходят во множественные очаги рака.

Болезнь Боуэна



Единичные или множественные бляшки красно-коричневого цвета с неправильными очертаниями покрытые чешуйками и корками с элементами рубцевания в центре. Изъязвление или разрастания, свидетельствующие о переходе в рак. Лечение хирургическое или криодеструкцией

Болезнь Педжета

- **Локализация:** паховые, подмышечные области, область ареолы;
- **Макроскопическая картина:** очаговые экземоподобные участки кожи, характеризующиеся мокнутием - появлением чешуек, после отпадения которых видна эрозивная поверхность, характерно повторение цикла;
- **Признаки малигнизации:** появление изъязвлений или папилломатозных разрастаний
- **При малигнизации возникает плоскоклеточный рак кожи**

Prevention of skin cancer

- Seek the shade, especially between 10 AM and 4 PM.
- Do not burn.
- Avoid tanning and never use UV tanning beds.
- Cover up with clothing, including a broad-brimmed hat and UV-blocking sunglasses.
- Use a broad spectrum (UVA/UVB) sunscreen with an SPF of 15 or higher every day. For extended outdoor activity, use a water-resistant, broad spectrum (UVA/UVB) sunscreen with an SPF of 30 or higher.

Prevention of skin cancer

- Apply 1 ounce (2 tablespoons) of sunscreen to your entire body 30 minutes before going outside. Reapply every two hours or after swimming or excessive sweating.
- Keep newborns out of the sun. Sunscreens should be used on babies over the age of six months.
- Examine your skin head-to-toe every month.
- See your doctor every year for a professional skin exam.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗНОВИДНОСТИ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

- **БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК (БАЗАЛИОМА).**
- **ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК**
- **МЕЛАНОМА КОЖИ**
- **ОПУХОЛИ ИЗ САЛЬНЫХ И ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ**

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗНО ПО TNM

- T - первичная опухоль
- Tx - недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 - первичная опухоль не определяется.
- Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ).
- T1 - опухоль до 2 см в наибольшем измерении.
- T2 - опухоль до 5 см в наибольшем измерении.
- T3 - опухоль более 5 см в наибольшем измерении.
- T4 - опухоль, прорастающая в глубокие экстрадермальные структуры, хрящ, мышцы, кости.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗНО ПО TNM

■ N - регионарные лимфатические узлы

- Nx - недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

- N0 - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

- N1 - регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

■ M - отдаленные метастазы

- Mx - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

- M0 - нет признаков отдаленных метастазов.

- M1 - имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям

- Стадия 0 T_{is} N₀ M₀
- Стадия I T₁ N₀ M₀
- Стадия 2 T₂ N₀ M₀ T₃ N₀ M₀
- Стадия 3 T₄ N₀ M₀ Любая T' N₁ M₀
- Стадия 4 Любая T' Любая N M₁

БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК

- Составляет до 75% всех раковых заболеваний кожи.
- Опухоль отличается медленным, местно-деструирующим ростом, не метастазирует.
- Может прорастать и разрушать окружающие ткани.
- Характерна локализация на открытых участках тела.
- В 90% случаев располагается на лице.

Basil cell carcinoma



An open sore that bleeds, oozes, or crusts and remains open for a few weeks, only to heal up and then bleed again. A persistent, non-healing sore is a very common sign of an early BCC

Basil cell carcinoma



A reddish patch or irritated area, frequently occurring on the face, chest, shoulders, arms, or legs. Sometimes the patch crusts. It may also itch or hurt

Basil cell carcinoma



A shiny bump or nodule that is pearly or clear and is often pink, red, or white. The bump can also be tan, black, or brown

Basil cell carcinoma



A pink growth with a slightly elevated rolled border and a crusted indentation in the center.

Basil cell carcinoma



A scar-like area that is white, yellow or waxy, and often has poorly defined borders; the skin itself appears shiny and taut.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ БАЗАЛИОМ

■ Поверхностная форма:

- поверхностная эрозия, покрытая корочкой;
- четкие края, на одном уровне с кожей или слегка приподняты;
- волнообразное течение;
- медленный рост



Базалиома кожи виска



КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ БАЗАЛИОМ

■ Узловая форма:

- плотная бляшка или папула полушаровидной формы с гладкой поверхностью;
- розово-перламутрового цвета;
- В центре узла имеется углубление;
- Эффект жемчужины.
- С ростом опухоли ее границы приподнимаются над кожей, в центре образуется изъязвление



Узловая форма



© 1995 Jeffrey L. Melton, M.D.

Узловая форма



© 1995 Jeffrey L. Melton, M.D.

Узловая форма



Узловая форма



Узловая форма



Язвенно -узловая форма



Язвенная форма



Запущенная базалиома орбиты



Диагностика базалиомы

- Клиническая картина
- Цитологическое исследование соскоба

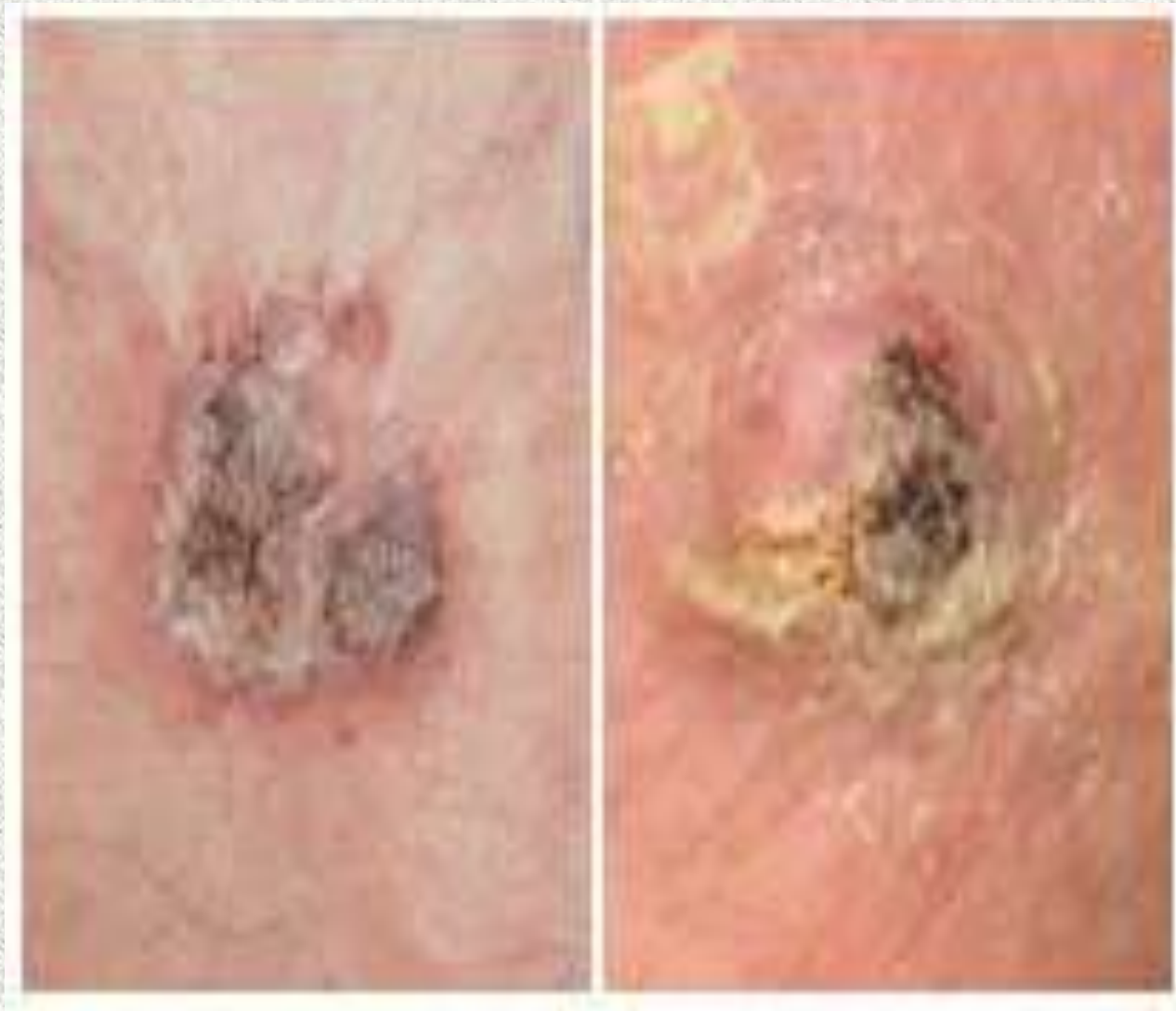
Лечение базалиом

- Близкофокусная рентгенотерапия
- Хирургическое иссечение
- Криодеструкция
- Лазерная и электрокоагуляция
- Местно цитостатики
- Фотодинамическая терапия

Плоскоклеточный рак кожи

- ❖ Может локализоваться на любых участках кожи.
- ❖ Обладает инфильтративным ростом и способна к метастазированию.
- ❖ Метастазирует в регионарные лимфатические узлы. Метастазы встречаются в 5-10% случаев.
- ❖ Встречается в 10% случаев, появляется чаще на рубцах, в краях трофических язв, при лучевых и химических дерматитах, но может возникать и на неизмененной коже.
- ❖ Течение – прогрессирующее с инфильтрацией в подлежащие ткани, болевым синдромом и нарушением функции органа.
- ❖ Две основные клинические формы: узловатая и инфильтративно-язвенная.

Squamous cell carcinomas



A persistent, scaly red patch with irregular borders that sometimes crusts or bleeds.

Squamous cell carcinomas



An elevated growth with a central depression that occasionally bleeds. A growth of this type may rapidly increase in size.

Squamous cell carcinomas



An open sore that bleeds and crusts and persists for weeks.

Squamous cell carcinomas



A wart-like growth that crusts and occasionally bleeds.

Squamous cell carcinomas

Infiltrative - ulcerative form



- Ulcers with raised dense edges;
- The bottom of the ulcer is covered by the necrotic tissue;
- Putrid smell;
- Ulcers is characterized by the presence of a serous-bloody exudate that dries to form crusts

Squamous cell carcinomas

Infiltrative - ulcerative form



Squamous cell carcinomas

Infiltrative - ulcerative form



Squamous cell carcinomas

Infiltrative - ulcerative form



Squamous cell carcinomas

Infiltrative - ulcerative form



Exophytic form of squamous cell carcinomas



Exophytic tumor with a bumpy surface resembling a mushroom

Papillomatous growths in the form of a cauliflower.

Exophytic form of squamous cell carcinomas



ДИАГНОСТИКА

Общие

- физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых, пальпация периферических лимфатических узлов;
- Биопсия опухоли, лимфоузлов

Дополнительные:

1. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов регионарного лимфатического коллектора
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства
3. Рентгенография органов грудной клетки
4. Компьютерная томография
5. Позитронно-эмиссионная томография

ЛЕЧЕНИЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

- Лучевая терапия (используют близкофокусную рентгенотерапию, дистанционную или внутритканевую гамма-терапию)
- Хирургический метод (широкое хирургическое иссечение опухоли, при метастазах в лимфоузлы – лимфаденэктомия)
- Криодеструкция
- Лазерная коагуляция
- Фотодинамическая терапия
- Лекарственная терапия
- Комбинированная терапия

МЕЛАНОМА КОЖИ

Common risk factors for melanoma

- light eyes, hair and/or skin
- freckles
- many moles
- a personal or family history of melanoma or nonmelanoma skin cancer
- sun sensitivity
- inability to tan
- repeated and intermittent sunburns
- a very large mole present at birth

Some melanomas develop from moles

NORMAL MOLES are common small brown spots or growths on the skin that appear in the first few decades of life in almost everyone.

They can be either flat or elevated and are generally round and regularly shaped.

Меланонеопасные невусы

Внутридермальный пигментный невус

Папилломатозный невус

Пигментный папиллярный невус



Папилломатозный пигментный невус



Меланоопасные невусы

- меланоз Дюбрейя (перерождается в 80% случаев);
- пограничный невус;
гигантский пигментный невус (перерождается до 13% случаев)
- голубой (синий) невус;
- ювенильная меланома (веретенноклеточный невус, эпителиоидный невус);
- диспластический невус (предшественник меланом);

Пограничный невус



имеет вид плоского тёмно-коричневого или чёрного узелка диаметром до 1 см, с гладкой сухой поверхностью. Отсутствует рост волос

Врожденный пигментный невус



Гигантский пигментный невус



Меланоз Дюбрейя



Одиночное, медленно растущее пигментное пятно с неправильными полициклическими очертаниями, без уплотнения в основании, как правило, светло-коричневого цвета, встречаются оттенки различного цвета

Факторы, способствующие малигнизации невусов

- повышенная инсоляция
- различные виды травм, биопсии, экономное иссечение
- физиопроцедуры
- гормональные сдвиги в период полового созревания, беременности, климакса
- генетические факторы

Риск развития меланомы

- Более, чем в 50% меланомы развиваются из существующих невусов.
- При врожденных невусах $> 2\text{см}$ риск озлокачествления 5-20%.
- Блондины и рыжеволосые с голубыми глазами и бледной кожей чаще подвержены развитию меланом.
- У темнокожих людей меланомы, главным образом, развиваются на белых участках ладоней и подошвы.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

- своевременное лечение предраковых заболеваний кожи (предоставление информации пациентам о угрозе малигнизации, предохранение доброкачественных новообразований от травмирования и других внешних воздействий)
- недопущение длительной и интенсивной инсоляции (дозированный загар с учетом индивидуальных и этнических особенностей кожи, ношение широкополых шляп при длительном пребывании на солнце, использование навесов от солнца и защитных мазей)
- соблюдение техники безопасности при работе с источниками ионизирующего излучения
- соблюдение мер безопасности при производстве химических веществ (азотной кислоты, бензола, поливинилхлорида, пестицидов, пластмасс, фармацевтических препаратов)
- соблюдение мер личной гигиены при работе с продуктами бытовой химии

The main signs of atypical mole malignant transformation

- **Asymmetry:** Unlike common moles, atypical moles are often asymmetrical: A line drawn through the middle would not create matching halves.
- **Border:** While common moles usually have regular, sharp, well-defined borders, the borders of atypical moles tend to be irregular and/or hazy — the mole gradually fades into the surrounding skin.
- **Color:** Common moles are most often uniformly tan, brown or flesh-colored, but atypical moles have varied, irregular color with subtle, haphazard areas of tan, brown, dark brown, red, blue or black.
- **Diameter:** Atypical moles are generally larger than 6 mm ($\frac{1}{4}$ inch), the size of a pencil eraser, but may be smaller.
- **Evolution:** Enlargement of or any other notable change in a previously stable mole, or the appearance of a new mole after age 40, should raise suspicion.
- **Surface:** Central portion often is raised, whereas the peripheral portions are usually flat, sometimes with tiny “pebbly” elevations

Other signs of atypical mole malignant transformation

- itching,
- pain,
- elevation,
- bleeding,
- crusting,
- oozing,
- swelling,
- persisting open sores,
- bluish-black color

Atypical mole with high risk of malignant transformation



Atypical mole
with asymmetry,
border
irregularity and
multiple shades
of brown

Atypical mole with high risk of malignant transformation



Atypical mole
with
asymmetry,
border
irregularity,
color variations
and diameter
greater than $\frac{1}{4}$
inch

Atypical mole with high risk of malignant transformation



Atypical mole on lower back. Close-up of mole shows asymmetry, color variegation and border irregularity.

Malignant transformation of atypical mole



Melanoma arising in an atypical mole with asymmetry, border irregularity and black, brown and tan color variegation

Malignant transformation of atypical mole



Melanoma arising in an atypical mole with asymmetry, scalloped border irregularity and color variegation

The main signs of atypical mole malignant transformation

Asymmetry



BENIGN



MALIGNANT

The benign mole on left picture is symmetrical. If you draw a line through the mole on the right,, the two halves will not match, it is asymmetrical, a warning sign for melanoma.

The main signs of atypical mole malignant transformation

Borders



BENIGN



MALIGNANT

A benign mole has smooth, even borders, unlike melanomas. The borders of an early melanoma tend to be uneven. The edges may be scalloped or notched.

The main signs of atypical mole malignant transformation

Color



BENIGN



MALIGNANT

Most benign moles are most often uniformly color, brown or flesh-colored. Melanoma have varied, irregular color with subtle, haphazard areas of tan, brown, dark brown, red, blue or black.

The Basic Types of Melanomas

- ***Superficial spreading melanoma*** (75%). The horizontal phase of growth - tumor grows along the top layer of the skin for a fairly long time (until 7th years) before spreading more deeply;
- ***Lentigo melanoma*** (5%). The horizontal phase of growth until 15th years;
- ***Nodular melanoma*** (15%) is characterized by invasion through the basement membrane into the dermis and subcutaneous fat. Horizontal growth phase is absent;
- ***Acral lentiginous melanoma*** (10%) appears as a black or brown discoloration under the nails or on the soles of the feet or palms of the hands. It is the most common melanoma in African-Americans and Asians;
- ***Achromatic melanoma*** is rare

Superficial spreading melanoma is presented by the flat or slightly raised discolored patch that has irregular borders and is somewhat asymmetrical in form. The color varies, and you may see areas of tan, brown, black, red, blue or white.

Superficial spreading melanoma



Superficial spreading melanoma with spontaneous regression



© 1995 Jeffrey L. Melton, M.D.

Superficial spreading melanoma. The vertical growth phase



The tumor increases in size rapidly, ulcerate

**Superficial spreading melanoma.
The vertical growth phase. Satellites.**



**Superficial spreading melanoma.
The vertical growth phase. Satellites.**



Lentigo melanoma most often occurs on the chronically sun-exposed, damaged skin on the face, ears, arms and upper trunk. Tumor is presented by the mottled spot having uneven coloring. This type of in situ melanoma is found most often in the elderly.

Lentigo melanoma



Lentigo melanoma



Nodular melanoma is the most aggressive type. It is usually black, but occasionally is blue, gray, white, brown, tan, red or skin tone. The tumor rapidly ulcerate and metastasizes to the lymph nodes and distant organs.

Nodular melanoma



Nodular melanoma



Nodular melanoma of the back skin



Nodular melanoma of the ear skin



Nodular melanoma of the scalp



Nodular melanoma of the skin cheeks



Nodular melanoma of the lower limb skin



Nodular melanoma of the lower limb skin, a plurality of satellites



Achromatic melanoma



ДИАГНОСТИКА

- физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых, пальпация периферических лимфатических узлов;
- дерматоскопия может быть использована с целью дифференциальной диагностики специалистами, имеющими соответствующую квалификацию и опыт интерпретации полученных данных
- Биопсия: Цитологическое и гистологическое исследование являются окончательным этапом диагностики рака кожи
- Дополнительные:
 1. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов регионарного лимфатического коллектора
 2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства
 3. Рентгенография органов грудной клетки
 4. Компьютерная томография
 5. Позитронно-эмиссионная томография

ДИАГНОСТИКА

- основана на оценке изменений пигментных элементов;
- мазки - отпечатки;
- аспирационная биопсия тонкой иглой (специалистом)
- Эксцизионная биопсия
- **Инцизионная биопсия противопоказана!**

Прогноз меланомы
(глубина инвазии по Кларку,
толщина опухоли по Бреслау)

Толщина (мм) / уровень инвазии	Риск метастазирования (%)	5 летняя выживаемость
<0,75/ I	1	98 –100%
0,76 – 1,5/ II	10-25	85%
1,5 – 4,0/ III-IV	20-40	50-70%
>4 / V	50-60	30-50%

Лечение меланомы

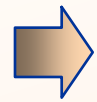
Стадия заболевания	Методы лечения
I	Хирургический
II	Операция + адъювантная терапия
III	Операция + адъювантная терапия
IV	Системная иммуно и химиотерапия, циторедуктивная хирургия

Метастатическая меланома кожи: результаты терапии рИФН-α и рИЛ-2



рИФН-α Средняя эффективность составляет 15%, полные ремиссии отмечены у 5% больных

- Используемые дозы: 3-50 млн. МЕ/м²/доза в/в, в/м, п/к
- В единичных случаях длительность ответа превышала 12 месяцев



рИЛ-2 Общая эффективность монотерапии составляет 16%, полная ремиссия отмечена в ~ 6% случаев

- Медиана выживаемости – 12 месяцев
- Средняя продолжительность полной ремиссии свыше 59 месяцев

–5-летняя выживаемость в общей популяции >10%

Био/иммуно/химиотерапия

- Новый подход к лечению злокачественных опухолей, основанный на концепции о возможном взаимном синергизме действия цитотоксических и биологически активных агентов
- Отсутствие перекрестной резистентности
- Различные механизмы действия и побочные эффекты
- Неоднозначные результаты рандомизированных исследований не позволяют рассматривать этот метод в качестве стандартного подхода к лечению метастатической МК

Legha SS, et al. Cancer 1996; 77: 89-96;

Khayat D, et al; ASCO 2000;

Bajetta E, et al. Seminars in Oncology 2002; 29: 427-445

Перспективы лекарственного лечения метастатической меланомы (2)

- **MDX-010, Ipilimumab** -полностью гуманизированные АТ к CTLA-4) +/- DTIC, вакцины, ИЛ-2
 - проведены I-II фазы исследований
 - показана способность вызывать длительные клинические ответы у некоторых пациентов, контроль над болезнью – у 20-25% б-х
 - начато проведение ряда исследований II-III фазы
- **HSPPC-96** – поливалентная вакцина на основе белков «теплового шока» и полипептидов, получаемая из аутологичных опухолевых клеток
 - завершены исследования I-II фазы
 - циторедукция совместно с HSPPC-96 может приводить к увеличению времени до прогрессирования
 - проводится анализ результатов рандомизированного исследования III фазы