

ДИАГНОСТИКА И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА МЕЛАНОМЫ КОЖИ

М.Д. Алиев

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Уважаемые коллеги!

На сегодняшний день в России одной из основных проблем, с которой сталкиваются онкологи и дерматологи при диагностике предопухолевых и злокачественных новообразований кожи (ЗНК), является обращение пациентов к профильным специалистам на поздних, зачастую инкурабельных стадиях течения заболевания. Особенно наглядно это иллюстрирует ситуация с диагностикой меланомы кожи (МК). При общей тенденции в мире к выявлению этой нозологии на ранней стадии формирования опухолевого процесса, когда опухолевые клетки расположены в пределах эпидермиса, над базальной мембраной (так называемые тонкие меланомы) или даже на стадии диспластического невуса (по мнению большинства специалистов — облигатного предшественника меланомы), в нашей стране ситуация кардинально иная. Пациенты попадают на первичный прием к специалисту с длительно протекающим опухолевым процессом. Другая проблема — увеличение в нашей стране заболеваемости меланомой кожи из-за чрезмерного пребывания на солнце и бесконтрольного посещения соляриев лицами, генетически не приспособленными к получению такого мощного облучения. А как известно, именно ультрафиолетовое (УФ) излучение играет важную роль в этиологии МК.

Определение

Меланома кожи — злокачественная опухоль меланоцитарного происхождения, характеризующаяся агрессивным течением, высокой частотой лимфо- и гематогенного метастазирования. Впервые выделена в отдельную нозологическую форму в 1806 г. французским ученым, изобретателем стетоскопа Рене Лаэннеком (Rene Laennec). Лаэннек описал несколько случаев «черной опухоли» и предложил для ее обозначения термин «les melanoses» (от греч. melas — черный).

Адрес для корреспонденции

Алиев М.Д.

E-mail: oncology@inbox.ru

Заболеваемость

На сегодняшний день, в связи с существующим и прогнозируемым ростом заболеваемости и смертности от ЗНК проблема их ранней диагностики является чрезвычайно актуальной. Несмотря на то что на долю меланомы приходится около 3–5% в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, МК является основной причиной гибели пациентов — показатели смертности при МК составляют приблизительно 80% среди всех злокачественных опухолей кожи. Заболеваемость меланомой растет во всем мире. Самая высокая она в США и Австралии (до 20–40 случаев на 100 тысяч человек в год). Средний показатель заболеваемости МК в странах Европы составляет 10 случаев на 100 тысяч человек в год. Отмечено, что заболеваемость в странах Средиземноморья составляет от 3–5 случаев на 100 тысяч человек в год, в северных странах — до 12–20 случаев. Смертность составляет 2/100 тысяч человек в год у женщин, 3/100 тысяч — у мужчин и в меньшей степени зависит от географической широты. За последние 25 лет удвоился показатель смертности у мужчин. Возросшая экспозиция к ультрафиолетовому излучению, вероятно, обуславливает рост заболеваемости на протяжении последних десятилетий. В 2006 г. в России зарегистрировано 7364 новых больных меланомой кожи. Доля меланомы кожи в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в России 2006 г. составила 0,9–1,8%. С 2001 по 2006 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 8,8% у мужчин и 15,0% у женщин. С 2001 по 2006 г. заболеваемость меланомой кожи в России увеличилась на 9,7% у мужчин и на 11,1% у женщин.

Этиология МК, как и большинства злокачественных новообразований, мультифакторная. По данным многочисленных исследований, свыше 50% МК развивается на фоне предшествующих невусов. К меланоопасным пигментным образованиям кожи относят: пигментную ксеродерму, ограниченный предраковый меланоз Дюбрея, диспластический невус, голубой невус, гигантский врожденный невус.

Среди экзогенных факторов риска развития МК наиболее важную роль играет ультрафиолетовое излучение. Так, избыточная инсоляция приводит не только к повреждению кератиноцитов и меланоцитов, но и к выраженной специфической иммуносупрессии. Наличие в анамнезе трех и более тяжелых солнечных ожогов, особенно в детстве, повышает риск развития МК. Усугубляет мутагенное воздействие УФ генетически детерминированная неспособность кожи противостоять инсоляции у людей со светлым фенотипом, что соответствует I–II фототипам согласно классификации, предложенной Фицпатриком (Fitzpatrick). У таких людей светлая кожа, часто покрытая большим количеством эфелидов, и светлые глаза. Большой вклад в понимание механизмов развития МК внес академик Н.Н. Трапезников. Так, в его работах среди экзогенных причин малигнизации предшествующего меланоцитарного невуса приводятся механическая (особенно хроническая), химическая или термическая травмы, период беременности и лактации у женщин и другие. Среди эндогенных факторов риска можно выделить большое общее число доброкачественных меланоцитарных невусов, а также наличие трех атипичных меланоцитарных невусов и более, отягощенный семейный анамнез — случаи МК у близких родственников.

Клинико-гистологические типы МК

С учетом как клинической картины, так и гистологических характеристик опухоли, выделяют четыре основных типа МК.

Поверхностно-распространяющаяся — встречается одинаково часто у лиц обоего пола старше 50 лет и составляет 40–75% всех случаев меланом. У мужчин чаще встречается на коже головы и шеи, спины, грудной клетки, живота, у женщин — на коже бедер и голени. Клинически представляет собой пятно или уплощенную папулу обычно темно-коричневого цвета с розовато-серыми и черными вкраплениями, слегка возвышающимися над уровнем кожи, четкими, неправильной формы краями, часто — венчиком гиперемии по периферии. Поверхность образования глянцевая, полностью лишена волосного покрова. Иногда с течением времени в центре опухоли происходит исчезновение пигмента, а край становится черным, плотным. Имеет 2 фазы роста. Радиальная фаза протекает месяцами или годами. При этом опухоль распространяется по поверхности, крупные атипичные меланоциты, похожие на клетки Педжета, располагаются по всей толще эпидермиса вплоть до зернистого и даже рогового слоев, поодиночке или гнездами — меланоцитарная дисплазия педжетоидного типа. Наличие пигмента в эпидермисе клинически придает МК черный

цвет. Пигмент, располагающийся на уровне базальной мембраны, макроскопически придает МК коричневый цвет, а в дерме — синий. Вертикальная фаза характеризуется появлением в одном из участков опухоли экзофитного роста. Узел представлен крупными атипичными меланоцитами с обильной цитоплазмой, в которой нередко видны равномерно распределенные мелкие гранулы меланина. Иногда в узлах встречаются веретенообразные и мелкие атипичные меланоциты. Опухоль распространяется до сосочкового, ретикулярного слоев дермы и глубже. Клинически эта стадия связана с формированием на поверхности плоского образования узла, его кровоточивостью и серозным отделяемым.

Меланома типа злокачественного лентиго встречается чаще у женщин старше 70 лет, локализуется на коже головы и шеи, тыльной поверхности конечностей. Составляет 10–13% всех МК. Опухоль также последовательно проходит 2 фазы развития: радиальную, протекающую годами, часто представленную пятном неоднородного коричневого цвета, и вертикальную. При переходе в стадию вертикального роста на фоне пятна появляется узел, нередко лишенный пигмента, с серозным отделяемым, кровоточивостью и формированием корок. Наличие тонов коричневого цвета при этом типе МК говорит о ранней стадии течения заболевания. Возможно появление серых, белых, розовых тонов с частичной самопроизвольной резорбцией опухоли, что свидетельствует о включении механизмов иммунной защиты, однако возможно и при прорастании МК в глубокие слои дермы.

Узловая меланома встречается в 15–30% случаев у лиц обоего пола, средний возраст больных около 40 лет. Локализация любая. Узловая форма представлена только вертикальной фазой роста. По данным различных авторов, рост происходит из базального слоя дермы (из скопления меланоцитов), в связи с чем разрушение последнего происходит в самом начале роста опухоли. Клинически узловая форма МК чаще представлена экзофитным образованием — округлым или овальным узлом с четкими границами, обычно однородного темно-синего, черного или свинцово-серого цвета, поверхность может быть гиперкератотической, часто изъязвляется.

Акрально-лентигинозная меланома составляет 8% всей меланомы. Встречается на подошвенной поверхности стопы, ладонной поверхности кисти или в подногтевом ложе, преимущественно у лиц с темной кожей (негроидной расы). Клинически стадия радиального роста подобна таковой при других видах МК. Если МК располагается в области ногтевого ложа или матрицы ногтя, то изменения ограничиваются только коричневой продольной линией на ногтевой пластине. Новообразование

не определяется на ощупь до тех пор, пока не переходит в стадию вертикального роста. Ногтевая пластинка приподнимается опухолью, при этом характерны боль, усиление пигментации и увеличение ее площади, продольное расщепление и дистрофия ногтя, стойкие паронихии. Характерным признаком является распространение пигмента в саму ногтевую пластину, кутикулу и на дорсальную поверхность пальца.

Особо выделяется редкий десмопластический или нейротропный вариант меланомы.

Следует отметить, что перечень нозологий, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику ранней или тонкой меланомы (толщина которой не превышает 1 мм), принципиально отличается от такового для зрелой меланомы. Так, тонкую меланому следует дифференцировать с доброкачественным пигментным невусом, лентиги и поверхностной формой базалиомы кожи. В то время как зрелую меланому кожи следует дифференцировать с себорейным кератозом, пигментированной базалиомой, гемангиомой, пиогенной гранулемой, дерматофибромой.

Диагноз

Одной из наиболее актуальных задач современной онкодерматологии является совершенствование диагностических критериев и методов раннего выявления меланомы кожи, поскольку показатели активного выявления больных абсолютно не адекватны современным возможностям медицины, тем более для опухолей визуальной локализации.

«Правило ABCD» — симптомокомплекс, используемый в диагностике МК, предложенный Р. Фридманом (R. Friedman) в 1985 г. Это правило включает оценку пигментного новообразования кожи по 4 параметрам: A (asymmetry) — асимметрия пигментного пятна; B (border) — неровность границ; C (color) — неравномерность окраски; D (diameter) — диаметр >6 мм. С 1999 г. правило дополнено критерием E (evaluation). Он характеризует результаты динамического наблюдения за пациентами из группы риска и позволяет оценить динамику изменений цвета, формы и размеров пигментного образования кожи. Другой тестовой системой, рекомендованной по программе ВОЗ «Меланома», является система Glasgow по 7 симптомам для пигментных образований: 1 — изменение размеров, 2 — изменение контуров, 3 — изменение цвета, 4 — воспаление, 5 — мокнущая или кровоточащая поверхность, 6 — появление субъективных ощущений в области образования, 7 — наибольший размер измерения (>7 мм). Однако доказано, что в настоящее время многие первичные МК имеют диаметр <5 мм. Следует отметить также, что в на-

стоящее время ведется активный поиск более эффективных неинвазивных методов ранней диагностики МК. К последним относятся: поверхностная эпилюминисцентная микроскопия (дерматоскопия), инфракрасная спектроскопия, конфокальная лазерная микроскопия, высокочастотный ультразвук, оптическая когерентная томография, флуоресцентная диагностика, а также один из новейших методов неинвазивной диагностики — спектрофотометрический интрадермальный анализ (сиаскопия). Согласно данным зарубежных авторов, чувствительность метода сиаскопии составляет 96,15%, специфичность — 56,42%, что позволяет с высокой долей вероятности дифференцировать опухоли кожи, прежде всего МК.

Диагноз должен быть поставлен после выполнения полной эксцизионной биопсии опухолевого образования с отступом 2 мм от края опухоли с последующим морфологическим исследованием материала в специализированном онкологическом учреждении.

Гистологическое заключение должно соответствовать классификации ВОЗ и включать в себя максимальную толщину опухоли в миллиметрах по Бреслоу (Breslow), уровень инвазии по Кларку (Clark I–V), расстояние до краев резекции, наличие изъязвления и признаков регрессии.

Эффективным методом диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при МК является биопсия сторожевого лимфатического узла, выявленного с помощью лимфосцинтиграфии с интраоперационным применением гамма-датчика.

Стадирование и оценка прогноза

Необходим общий осмотр пациента и особое внимание к подозрительным пигментированным образованиям на коже, включая голову и гениталии, а также к сателлитным образованиям, транзиторным метастазам, метастазам в регионарные лимфоузлы и системным метастазам.

При меланоме с низким риском рецидива (толщина <1 мм) не требуется выполнение дополнительных исследований. При более высоких стадиях рекомендуется выполнение дополнительных исследований для исключения диссеминации процесса. Последующие радиологические тесты проводятся по клиническим показаниям. ПЭТ — исследование не имеет преимуществ на этапе первичного стадирования процесса у больных с клинически локальными стадиями меланомы.

Распределение больных по группам риска проводится в соответствии с шестой классификацией AJCC (2002) и основано на толщине (по Breslow) первичной опухоли, наличии изъязвления, локорегионарных или системных метастазов (таблица).

Таблица. Стадирование пациентов меланомой кожи

AJCC	TNM	10-летняя выживаемость, %	Критерии стадирования
IA	$T_{1A}N_0M_0$	87,9	T_{1A} =Breslow<1 мм, отсутствует изъязвление (U-) и уровень инвазии по Clark <III
IB	$T_{1B}N_0M_0$	83,1	T_{1B} =Breslow <1 мм с изъязвлением (U+) или уровень инвазии по Clark >IV
IB	$T_{2A}N_0M_0$	79,2	T_{2A} =Breslow 1,01–2,0 мм, U-
IIA	$T_{2B}-T_{3A}N_0M_0$	64,4/63,8	T_{2B} =Breslow 1,01–2,0 мм, U+/ T_{3B} =2,01–4,0 мм, U-
IIB	$T_{3B}/T_{4A}N_0M_0$	53,9/50,8	T_{3B} =Breslow 2,01–4,0 мм, U+/ T_{4B} =>4,0 мм, U-
IIC	$T_{4B}N_0M_0$	32,3	T_{4B} =Breslow >4,0 мм, U+
IIIA	Любая T $N_{2A}M_0$	63,0/56,9	U-, микрометастазы в 1 л/у/ N_2 =2–3 л/у
IIIB	Любая T $N_{2A}M_0$	47,7/35,9	U+, 1\11a-микрометастазы в 1 л/у/ N_2 =2–3 л/у
IIIC	Любая T $M_{1B}/N_{2B}M_0$	24,4/15,0	U+, макрометастаз в 1 л/у/ N_2 =2–3 л/у
IV	Любая TN_3M_0	18,4	U или U+, N_3 =>4 л/у, сателлитные или транзиторные метастазы
IV	Любая T Любая N M_{1A}	15,7	M_{1A} – кожные, подкожные метастазы при нормальном уровне ЛДГ в сыворотке крови
IV	Любая T любая N M_{1B}	2,5	M_{1B} – метастазы в легкие при нормальном уровне ЛДГ
IV	Любая T любая N M_{1C}	6,0	M_{1C} – повышенный уровень ЛДГ и/или внелегочные висцеральные метастазы

Заключение

Из показателей выживаемости, приведенных в данной таблице, видно, что единственным залогом хорошего прогноза при МК является ее возможно

раннее выявление с последующим радикальным хирургическим лечением.

Таким образом, в этом номере журнала освещены вопросы эпидемиологии, основных принципов диагностики и стадирования МК.