

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Т.К. Харатишвили¹, Т.С. Бelyшева², Я.В. Вишневская¹, М.Б. Дорошенко¹, А.А. Колобяков³, М.Д. Алиев¹

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

² ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

³ Институт пластической хирургии и косметологии МЗ РФ (ФГУП)

Ключевые слова: меланома, рак кожи, ранняя диагностика, ABCD правило, правило семи признаков, спектрофотометрический интрадермальный анализ, дерматоскопия, дермаскопия, сиаскопия

Цели работы. Оценить информативность различных неинвазивных диагностических методов при меланоме и раке кожи и улучшить результаты ранней диагностики, используя современные методы визуализации (дерматоскопия, сиаскопия).

Материалы и методы. С мая по сентябрь 2009 г. в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН 56 пациентов получали лечение по поводу пигментированных новообразований кожи. Всем больным было выполнено хирургическое лечение. Данная работа основана на патоморфологическом исследовании 163 пигментных новообразований кожи. Главными показаниями к хирургическому лечению были ABCD правило, дерматоскопическое правило семи признаков и данные спектрофотометрического интрадермального анализа.

Результаты. Дерматоскопия и сиаскопия являются важными неинвазивными методами ранней диагностики меланомы и рака кожи.

Заключение. Сравнительная простота, неинвазивность и высокая эффективность дерматоскопии и сиаскопии позволяют использовать эти методы для ранней диагностики пигментированных новообразований кожи.

Введение

Меланома кожи (МК) — чрезвычайно агрессивная опухоль, развивающаяся из дендритных клеток меланоцитов, продуцирующих пигмент меланин, и имеющая гематогенный и лимфогенный пути метастазирования. В эмбриональном периоде полипотентные клетки нервного гребня дают начало клеткам — предшественницам меланоцитов (меланобластам). В процессе миграции последние достигают эпидермиса и матрикса волосяных фолликулов. Часть клеток мигрирует в сосудистую оболочку глазного яблока (ресничное тело, радужную оболочку), внутреннее ухо, мягкую и паутинную оболочки мозга. Дальнейшая дифференцировка этих клеток в случае развития опухолевого процесса определяет различные клинко-морфологические формы меланомы. Описаны случаи меланомы

желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей, надпочечников и других локализаций, однако наиболее часто клиницисты сталкиваются с меланомой кожи.

С учетом клинко-морфологических характеристик традиционно различают поверхностно-распространяющуюся меланому, меланому типа злокачественного лентиго, акрально-лентигозную и узловую меланому. Для первых трех характерно наличие преимущественно радиальной фазы роста. Нодулярная меланома представлена только вертикальной фазой, что является прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания. Кроме того, особо выделяется редкий десмопластический или нейротропный вариант меланомы [14].

Рост заболеваемости и смертности от МК неуклонно увеличивается во всем мире. Несмотря на то что на долю меланомы приходится около 4% в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, показатели смертности при МК составляют приблизительно 80% среди всех злокачественных опухолей кожи [9]. По данным

Адрес для корреспонденции

Харатишвили Т.К.
E-mail: teimurazkh@rambler.ru

ряда эпидемиологических исследований, в западных странах происходит удвоение частоты заболеваемости МК каждые 5–10 лет [1]. В 2006 г. в России зарегистрировано 7364 новых больных меланомой кожи. Доля меланомы кожи в структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в России 2006 году составила 0,9–1,8%. С 2001 по 2006 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 8,8% у мужчин и 15,0% у женщин. Средний возраст больных в России колебался от 59 до 62 лет. Было установлено, что в большинстве регионов России женщины заболевают меланомой кожи чаще, чем мужчины. С 2001 по 2006 г. заболеваемость меланомой кожи в России увеличилась на 9,7% у мужчин и на 11,1% у женщин [2]. В США за период 2002–2006 гг. средний возраст пациентов, у которых была диагностирована МК, составил 59 лет. При этом приблизительно в 0,9% диагноз был установлен пациентам, возраст которых не достиг 20 лет, в 7,8% случаев возраст больных был от 20 до 34, в 12,4% – от 35 до 44, в 18,9% – от 45 до 54, в 19,8% – от 55 до 64, в 17,7% – от 65 до 74, в 16,8% – от 75 до 84 и в 5,7% – от 85 лет и старше. По прогнозам исследователей, уровень заболеваемости МК в 2009 г. в США составил 68,720 (39,080 мужчин и 29,640 женщин), при этом 8,650 человек погибнет от прогрессирования опухолевого процесса [11]. Однако следует отметить, что, несмотря на рост заболеваемости меланомой, в США и Европе наблюдается увеличение показателей 5-летней выживаемости. Это связано с улучшением качества ранней диагностики мела-

номы, поскольку выживаемость зависит от стадии процесса при первичном выявлении заболевания, а последняя определяется толщиной опухоли по Бреслоу (Breslow) [8].

Предрасполагающим фактором развития МК может служить наследственность: доказано, что от 5 до 10% меланом генетически детерминировано. Наличие синдрома диспластических невусов (AMS – от англ. atypical mole syndrome), который также называют семейным синдромом множественных атипических пигментных пятен, и меланомы (FAMMM – от англ. familial atypical multiple mole – melanoma syndrome) обуславливает озлокачествление последних практически в 100% случаев, что требует от специалистов динамического наблюдения и своевременного хирургического лечения таких пациентов. К группе риска по возможному развитию МК относятся пациенты с врожденными невусами, которые встречаются у 1% всех новорожденных. Однако риск малигнизации врожденных невусов составляет 5–20% и появляется при размере невуса от 2 см в наибольшем измерении [1]. Кроме того, развитие МК возможно *de novo* и на фоне предшествующего приобретенного меланоцитарного невуса. Появление опухоли на ранее неизменной коже чаще отмечается у лиц с I–II фототипами по Фицпатрику (Fitzpatrick) (очень светлая белая кожа, эфелиды, рыжие или светлые волосы, голубые или зеленые глаза). Для таких пациентов характерно наличие нескольких эпизодов солнечных ожогов в анамнезе (как правило, 1–2-й степени), особенно в детском и юношеском

Таблица 1. Стадирование пациентов с меланомой кожи

AJCC	TNM	10-летняя выживаемость, %	Критерии стадирования
IA	$T_{1A}N_0M_0$	87,9	T_{1A} =Breslow<1 мм, отсутствует ulcerация (U-) и уровень инвазии по Clark <III
IB	$T_{1B}N_0M_0$	83,1	T_{1B} =Breslow <1 мм с ulcerацией (U+) или уровень инвазии по Clark >IV
	$T_{2A}N_0M_0$	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_{3A} =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_{4A} =>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-2, 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 $T_B M_{1B}/N_{2B}M_0$	24,4/15,0	U+, макрометастаз в 1 л/у/ N_2 =2–3 л/у
	Любая TN_3M_0	18,4	U- или U+, N_3 =>4 п/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
	Любая T, любая N, M_{1B}	2,5	M_{1B} -метастазы в легкие при нормальном уровне ЛДГ
	Любая T, любая N, M_{1C}	6,0	M_{1C} -повышенный уровень ЛДГ и/или внелегочные висцеральные метастазы

возрасте. Малигнизации предшествующего меланоцитарного невуса способствуют механическая (чаще хроническая), химическая или термическая травмы, период беременности и лактации у женщин и другие [4]. Немаловажное значение имеет наличие фоновых предопухолевых заболеваний, таких как меланоз Дюбрея и др.

Вероятность излечения МК, близкая к 100%, возможна только в том случае, если диагноз установлен, когда опухолевые клетки находятся в пределах эпидермиса над базальной мембраной. Согласно системе стадирования пациентов меланомой кожи, предложенной в 2002 г. American Joint Committee on Cancer (AJCC), это состояние соответствует меланоме *in situ* и является неинвазивной опухолью с I уровнем инвазии по Кларку (Clark). При наличии инвазии опухоли в сосочковый слой дермы и отсутствии

изъязвления 10-летняя выживаемость после хирургического лечения составляет уже 87,9%. Это состояние соответствует $T_{1a}N_0M_0$, IA стадия – меланома толщиной по Бреслоу (Breslow) до 1,0 мм с уровнем инвазии II или III и отсутствием изъязвления [21, 7]. Далее, с увеличением толщины и глубины инвазии опухоли, развитием ulcerации, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и появлением отдаленных метастазов, прогноз для жизни больного резко ухудшается (табл. 1).

По данным зарубежной литературы, существуют и другие прогностические факторы МК. Так, согласно масштабному исследованию американских исследователей в 2005 г., основанному на обобщении большого числа наблюдений больных МК, значение имеют: возраст, пол пациента, локализация опухоли и др. (табл. 2, 3) [11].

Таблица 2. Факторы прогноза при меланоме кожи

Прогностический фактор	Лучший прогноз
Возраст	<65
Пол	Женский
Локализация опухоли	Конечности
Количество вовлеченных лимфатических узлов	Отсутствуют
Отдаленные метастазы	Отсутствуют
Уровень ЛДГ	В норме
Данные гистологического исследования	
Толщина по Бреслоу	<1,0
Изъязвление	Отсутствует
Уровень инвазии по Кларку	I
Васкуляризация опухоли	Отсутствует
Сосудистая инвазия	Отсутствует
Микросателлиты	Отсутствуют
Митотическая активность	Низкая
Регрессия	Отсутствует
Перитуморальная лимфоцитарная инфильтрация	Присутствует

Таблица 3. Показатели 5-летней выживаемости в зависимости от: изъязвления, числа вовлеченных лимфатических узлов, толщины опухоли (%)

Глубина (мм)*	С изъязвлением	Без изъязвления
< или = 1,0	91	95
1,01 – 2,0	77	89
2,01 – 4,0	63	79
> 4,0	45	67
Количество вовлеченных лимфатических узлов (микроскопическое подтверждение)		
1	52	69
2–3	50	63
4 и более**	37	27

* Заболевание без вовлечения лимфатических узлов.

** Присутствие или отсутствие изъязвления.

Согласно исследованию Balch CM et al. 2001 г.

Из приведенных данных очевидно, что только ранняя диагностика МК и своевременное и адекватное хирургическое лечение позволяют улучшить прогноз заболевания.

Целью нашего исследования явилось на примере отдельных трудных в дифференциально-диагностическом отношении наблюдений привлечь внимание специалистов к проблеме ранней диагностики МК и рака кожи, а также к возможностям современных неинвазивных методов визуальной диагностики кожи.

Материалы и методы

Работа основана на изучении результатов клинико-диагностического и патоморфологического исследований 163 пигментированных новообразований кожи у 56 пациентов (35 женщин и 21 мужчина), получавших хирургическое лечение в отделении общей онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с мая по сентябрь 2009 года. Анализ всех пигментированных новообразований кожи на дооперационном этапе предполагал сбор анамнестических данных, опрос согласно тестовой системе Glasgow по 7 симптомам, а также правилу ABCD, предложенному Фридманом (R. Friedman) в 1985 г. [10]. Основным в протоколах обследования пациентов являлось проведение инструментальных неинвазивных дифференциально-диагностических исследований современными методами медицинской визуализации пигментированных новообразований кожи: поверхностная эпифлюоресцентная микроскопия (дерматоскопия), спектрофотометрический интрадермальный анализ (сиаскопия или дерматосиаскопия). При проведении рутинного дерматоскопического исследования из общепринятых дифференциально-диагностических алгоритмов: дерматоскопический алгоритм (Pattern analysis) (H. Pehamberger, 1987), дерматоскопическое правило ABCD (W. Stolz, 1994), дерматоскопическое правило Menzies (S. Menzies, 1996) и дерматоскопическое правило семи признаков (G. Argenziano, 1998) мы проводили диагностику согласно последнему правилу (табл. 4) [17, 20, 14, 6]. Все образования после удаления были гистологически верифицированы, что позволило провести сравнительный анализ использованных протоколов обследований.

Дерматоскопическое исследование проводилось на аппаратуре: дерматоскоп HAINÉ (Германия) DELTA 20, цифровой зеркальный фотоаппарат Canon EOS 500 D и фотоадаптер HAINÉ DELTA 20/

Таблица 4. Дерматоскопическое правило семи признаков (G. Argenziano, 1998)

Дерматоскопические признаки	Количество баллов
Большие	
Атипичная пигментированная сеть	2
Бело-голубая вуаль	2
Атипичные сосуды	2
Малые	
Нерегулярные радиальные лучи	1
Нерегулярные точки/глобулы	1
Нерегулярные бесструктурные участки	1
Участки регрессии	1
Общий дерматоскопический индекс*	0–10

* Если сумма баллов составляет 3 условные единицы и более, меланома выявляется с чувствительностью 95% и специфичностью 75% [6].

Canon. Сиаскопическое исследование проводилось с помощью диагностического сканера SIAscope V (СИАскоп V) в комплекте MoleView (МоулВью) (Великобритания).

Использованная тестовая 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 – субъективные ощущения в области образования, 7 – наибольший размер измерения (более 7 мм). Скрининговая система ABCD отражает наличие следующих симптомов пигментного новообразования: A (Assymetry) – асимметрия образования, B (Boundary) – неровные границы, C (Colour) – полихромность, D (Dimention) – горизонтальный размер в наибольшем измерении (более 6 мм).

При работе с сиаскопическими изображениями (сиасканами) была отмечена возможность данного неинвазивного метода проводить некоторые клинико-гистологические параллели – визуально оценить расположение меланина в эпидермисе и сосочковом слое дермы, кровеносные сосуды и коллагеновые волокна дермы, схематичное изображение дермо-эпидермального соединения. Для максимально точной предоперационной постановки диагноза были использованы следующие дифференциально-диагностические критерии (табл. 5).

Таблица 5. Дифференциально-диагностические критерии

Сиаскопические критерии	Сиасканы	Баллы
Асимметрия меланина	Сиаскан (Total Melanin)	3
Наличие меланина в сосочковом слое дермы	Сиаскан (Dermal Melanin)	5
Наличие зоны вытеснения сосудов и периферического венчика гиперемии	Сиаскан (Blood)	3
Наличие «коллагеновых дыр» в сосочковом слое дермы	Сиаскан (Collagen)	1

Подозрение на МК — при сумме баллов от 5 и выше. Чувствительность данного метода — 96,15%, специфичность — 56,42% [15,16].

Результаты

Гистологически верифицированные результаты проведенного исследования представлены в табл. 6.

ни с чем данные изменения не связывает, предшествующей травмы не отмечает, однако указывает на солнечные ожоги в анамнезе, имеет I фототип кожи. Объективно: на коже нижней трети левого бедра определяется бляшковидное образование до 1,4 см в наибольшем измерении, округлых неправильных очертаний, с четкими границами, окраска от свет-

Таблица 6. Гистологически верифицированные диагнозы

Гистологический диагноз	Число наблюдений
Меланоцитарные новообразования кожи	
Меланома	29
— Поверхностно-распространяющаяся меланома	17
— Меланома типа злокачественного лентиго	2
— Акрально-лентигинозная меланома	1
— Нодулярная меланома	9
Меланоцитарный невус	51
— Пограничный невус	6
— Сложный (смешанный) невус	33
— Внутридермальный невус	12
Комбинированный невус	2
Диспластический невус	18
Голубой невус	3
Шпитц-невус	0
Невус Рида	1
Галоневус	7
Немеланоцитарные новообразования кожи	
Базально-клеточный рак	13
Дерматофибросаркома protuberans	1
Дерматофиброма	11
Гемангиома	4
Себорейный кератоз	23
Всего	163

Ниже представлены наиболее показательные примеры дифференциальной диагностики с помощью различных неинвазивных методов визуализации новообразований кожи.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Н., 56 лет, считает себя больной с февраля 2009 года, когда впервые отметила изменения размера, цвета и формы существующего с юности пигментированного новообразования на коже нижней трети левого бедра. Со слов больной, новообразование увеличилось в размерах с 0,9 см до 1,4 см, окраска стала неоднородной — в правой его части на общем светло-коричневом фоне появилось уплотнение неправильной формы интенсивного темно-коричневого цвета с фиолетовым оттенком. Новообразование приобрело неправильные очертания. Субъективных ощущений не было. Пациентка

ло-коричневого до темно-синего цветов (рис. 1.1). Регионарные л/узлы не увеличены.

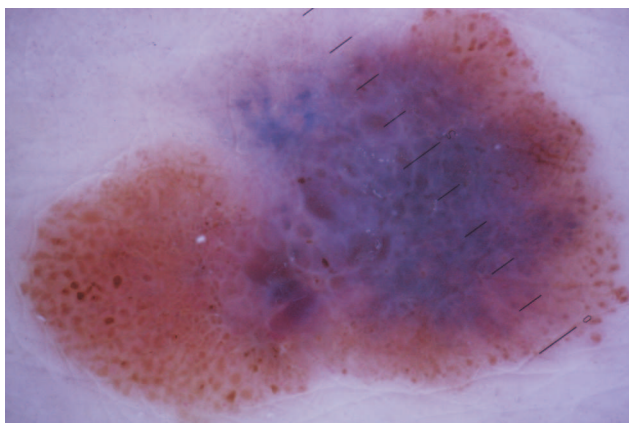
Скрининговая система ABCD. Совпадение по всем параметрам: А — асимметрия образования, В — неровные границы, С — полихромность, D — горизонтальный размер в наибольшем измерении (более 6 мм). Тестовая система Glasgow по 7 симптомам для пигментных образований выявила совпадение по 4 симптомам: 1 — изменение размеров, 2 — изменение контуров, 3 — изменение цвета, 4 — наибольший размер (более 7 мм).

Дерматоскопическое исследование. При анализе данного новообразования с использованием дерматоскопического правила по семи признакам (G. Argenziano, 1998) — большие дерматоскопические признаки: бело-голубая вуаль (2 балла), малые — нерегулярные точки/глобулы (1 балл), участки регрессии (1 балл) (рис. 1.2). Таким образом, при суммировании баллов общий дерматоскопический индекс

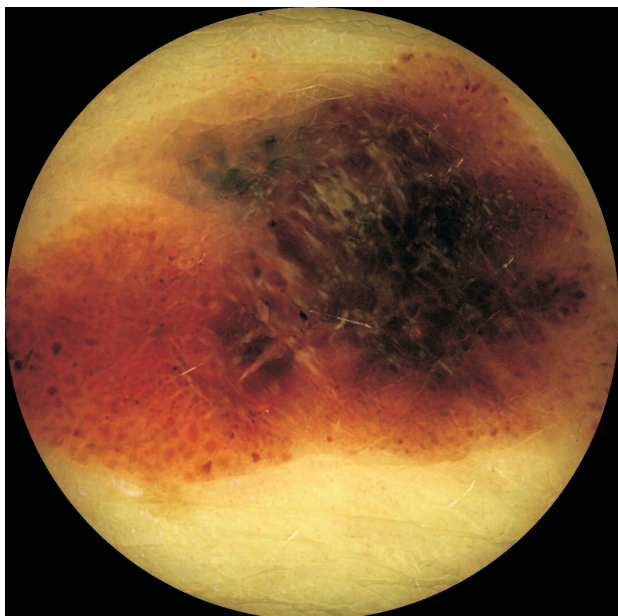
Рис. 1.1 – 1.10. Меланома, развившаяся на фоне пигментного невуса (пояснения в тексте)



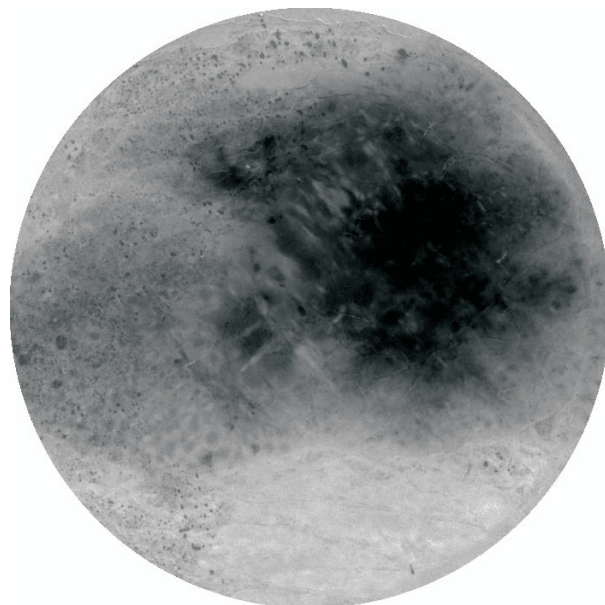
1.1. Клиническая картина



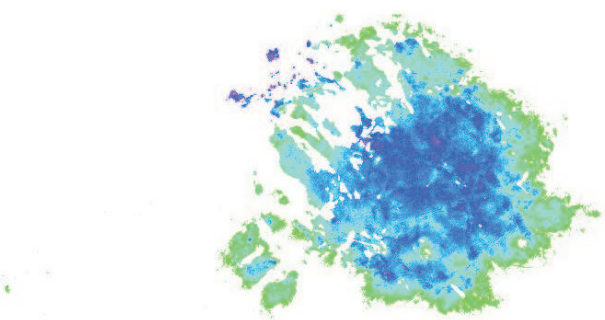
1.2. Дерматоскопическая картина



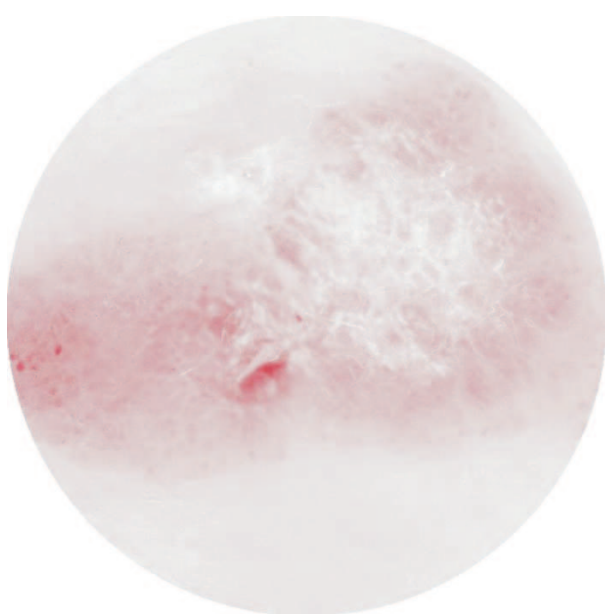
1.3. Сиаскан «Color»



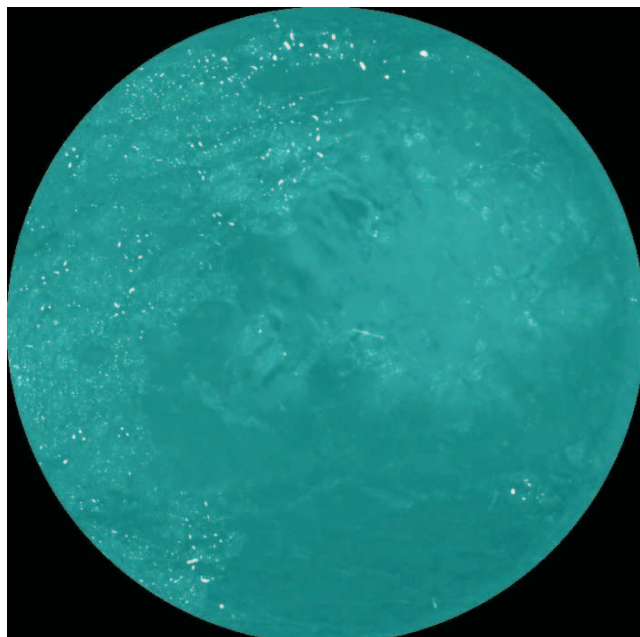
1.4. Сиаскан «Melanin»



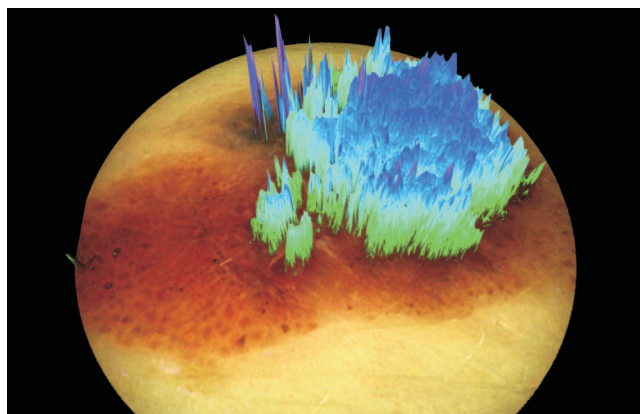
1.5. Сиаскан «Dermal Melanin»



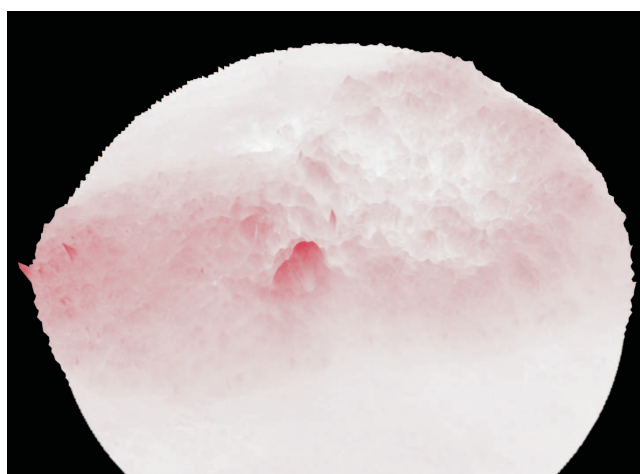
1.6. Сиаскан «Blood»



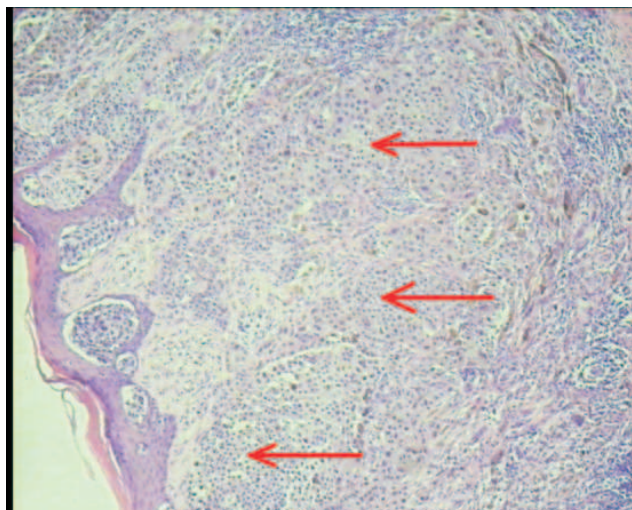
1.7. Сиаскан «Collagen»



1.8. «3D»-сиаскан «Dermal Melanin»



1.9. «3D»-сиаскан «Blood»



1.10. Разрастание меланомы (указано стрелками). Уровень инвазии по Кларку III.

Ув. $\times 5$. Окраска гематоксилином и эозином

(ОДИ) составил три условные единицы, что является нижней границей для выявления меланомы с чувствительностью 95% и специфичностью 75%.

Сиаскопическое исследование. Наличие выраженной цветовой асимметрии (рис. 1.3) – интенсивная черная пигментация справа от срединной линии (сиаскан «Melanin») (3 балла) (рис. 1.4). Расположенное в правом полюсе новообразования скопление меланина в сосочковом слое дермы (сиаскан «Dermal Melanin») (3 балла) (рис. 1.5). В проекции более выраженной пигментации справа – зона вытеснения сосудов опухолью белесоватого оттенка и розово-красный венчик гиперемии по периферии гипопигментированного очага (сиаскан «Blood») (3 балла) (рис. 1.6). Отмечается также наличие очагов увеличения плотности коллагеновых волокон справа (сиаскан «Collagen») (рис. 1.7). В данном случае значительно облегчает предоперационную диагностику просмотр изображения новообразования в режиме «3D»-визуализации. Так, при сиаскопическом анализе обращает на себя внимание объемное отображение меланина, расположенного в дерме («3D»-сиаскан «Dermal Melanin») (рис. 1.8). На данном сиаскане отчетливо видна зона, характерная для малигнизации невуса, расположенная справа от центральной линии, где зеленые, синие и красные области указывают на прогрессивно возрастающую концентрацию меланина, что в свою очередь позволяет провести корреляцию с глубиной инвазии опухолевых клеток. Картину дополняет «3D»-сиаскан «Blood» (рис. 1.9). Система балльной оценки (СБО) – 9 баллов.

Гистологическое исследование. В коже узловая эпителиоидноклеточная меланома, без изъязвления. Толщина опухоли по Бреслоу 4,2 мм, уровень инвазии по Кларку III. Достоверных признаков сосудистой инвазии не обнаружено (рис. 1.10).

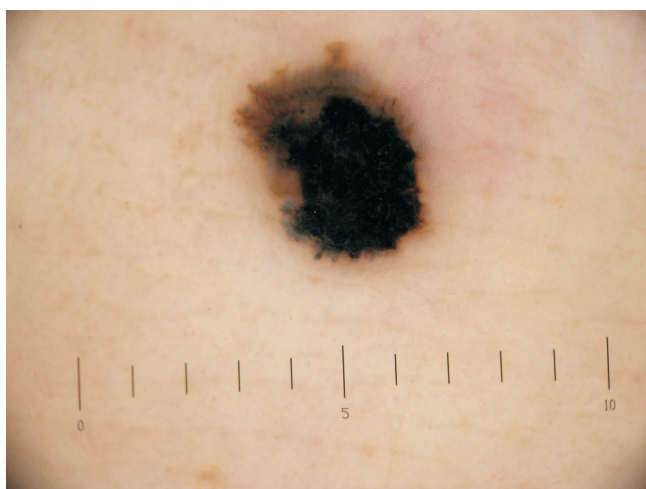
Приведенное клиническое наблюдение показало, что использование правила ABCD и скрининговой системы Glasgow по 7 симптомам не выявило полного совпадения. При анализе с помощью метода дерматоскопии удалось заподозрить МК, однако ОДИ показал нижнюю пороговую величину. При сиаскопическом исследовании присутствовали все феномены, позволяющие заподозрить МК, развившуюся на фоне невуса. Особенно информативно применение режима «3D»-визуализации («3D»-сиаскан «Dermal Melanin»).

Клиническое наблюдение № 2

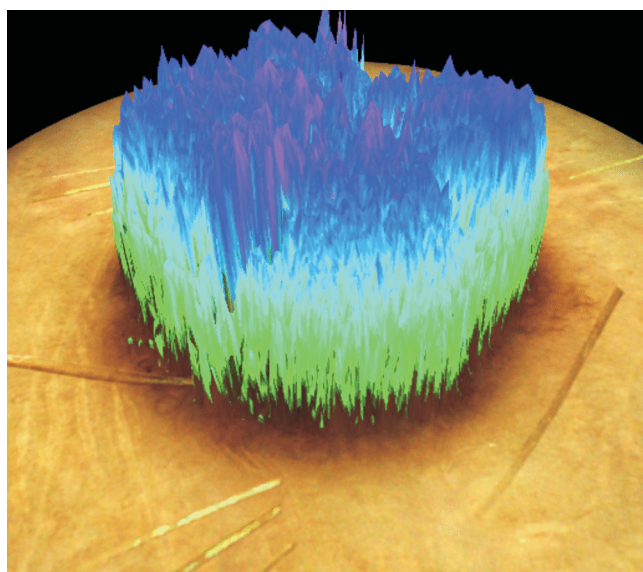
Рис. 2.1–2.7. Меланома кожи (пояснения в тексте)



2.1. Клиническая картина



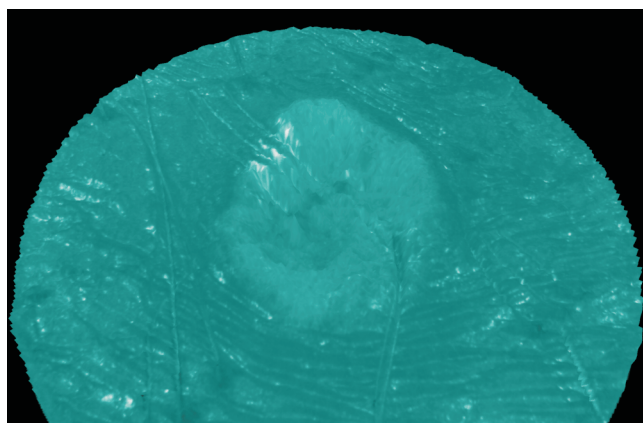
2.2. Дерматоскопическая картина



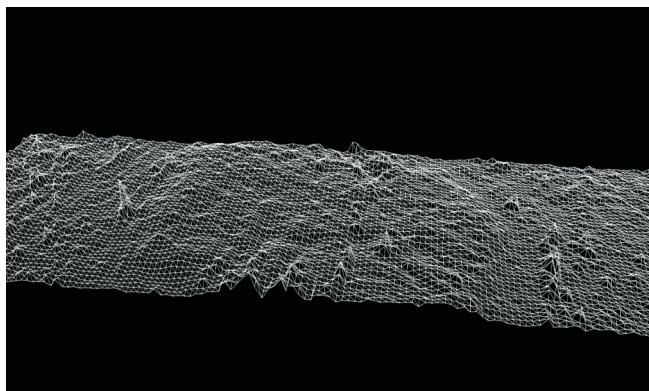
2.3. «3D»-сиаскан «Dermal Melanin»



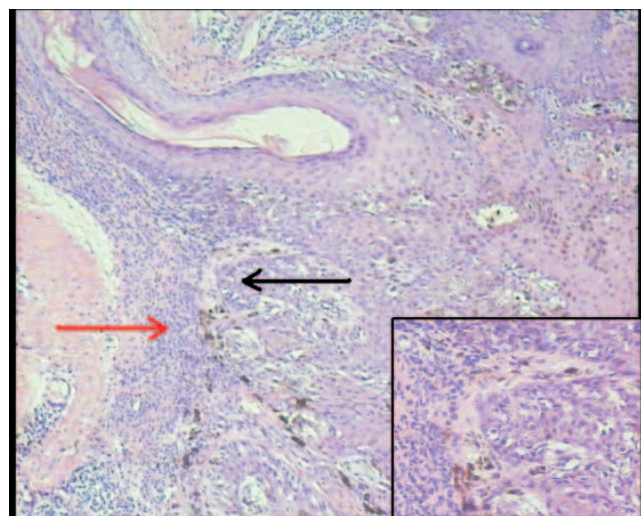
2.4. «3D»-сиаскан «Blood»



2.5. «3D»-сиаскан «Collagen»



2.6. «3D»-сиаскан. Дермо-эпидермальное соединение



2.7. Меланома *in situ* (черная стрелка), развившаяся на фоне невуса (красная стрелка).
Ув. $\times 5$. Окраска гематоксилином и эозином

Пациентка М., 59 лет, считает себя больной в течение года, когда впервые отметила незначительное увеличение в размерах, приобретение границами неровных очертаний и изменение окраски пигментированного образования на коже правого предплечья. Со слов больной, темно-коричневое пятно приобрело интенсивный черный цвет. Субъективных ощущений не было. Объективно: на коже правого предплечья определяется образование до 4 мм в наибольшем измерении, округлых очертаний, с четкими неровными границами, черного цвета с незначительным венчиком гиперемии по периферии (рис. 2.1). Регионарные л/узлы не увеличены.

Скрининговая система ABCD. Совпадение только по двум параметрам: А — асимметрия образования, В — неровные границы. Тестовая система Glasgow по 7 симптомам выявила совпадение по 3 симп-

томам: 1 — изменение размеров, 2 — изменение контуров, 3 — изменение цвета.

Дерматоскопическое исследование. Большие дерматоскопические признаки не определяются, среди малых — нерегулярные радиальные лучи (1 балл), нерегулярные точки/глобулы (1 балл), нерегулярные бесструктурные участки (1 балл), ОДИ составил три условные единицы, что является нижней границей для выявления МК (рис. 2.2).

Сиаскопическое исследование. Наличие меланина в сосочковом слое дермы («3D»-сиаскан «Dermal Melanin») (5 баллов) (рис. 2.3), зона вытеснения сосудов и периферический венчик гиперемии («3D»-сиаскан «Blood») (3 балла) (рис. 2.4). Отмечаются наличие очагов увеличения плотности коллагеновых волокон («3D»-сиаскан «Collagen») (рис. 2.5), а также изменения на графическом изображении дермо-эпидермального соединения (рис. 2.6). Согласно СБО — 8 баллов.

Гистологическое исследование. В коже — меланома *in situ*, без признаков изъязвления, возникшая на фоне невуса. Толщина опухоли по Бреслоу 0,5 мм, уровень инвазии по Кларку I. (рис. 2.7).

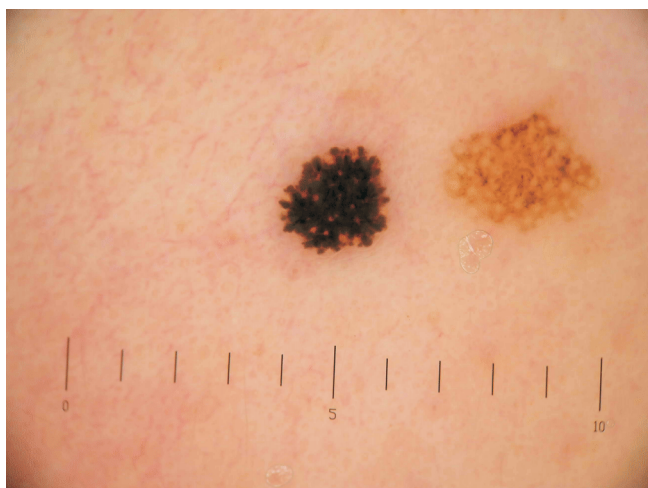
Приведенное клиническое наблюдение (рис. 2.1—2.6) показало, что при анализе новообразования диаметром менее 6 мм необходимо применять неинвазивные методы визуальной диагностики кожи. Следует отметить, что при помощи дерматоскопии удалось заподозрить меланому кожи, однако ОДИ показал нижнюю пороговую величину. При сиаскопическом исследовании присутствовали все характерные диагностические критерии.

Клиническое наблюдение № 3

Рис. 3.1 — 3.10. Невус Рида (пояснения в тексте)



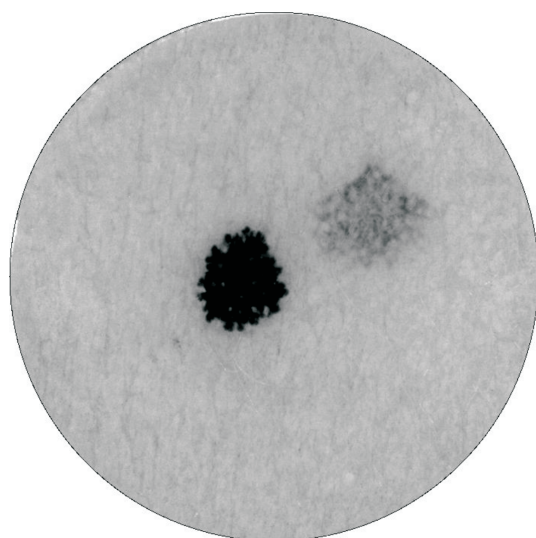
3.1. Клиническая картина



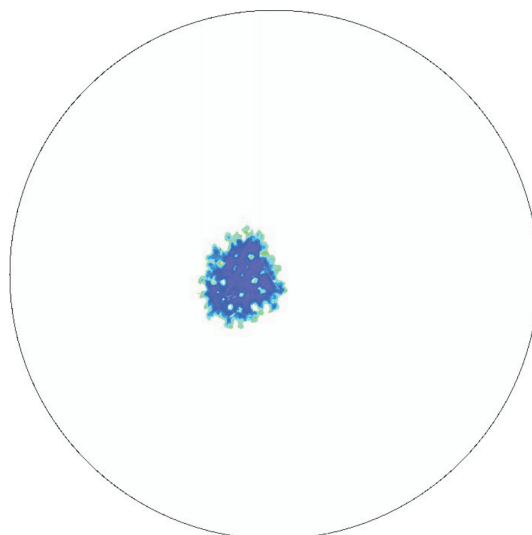
3.2. Дерматоскопическая картина



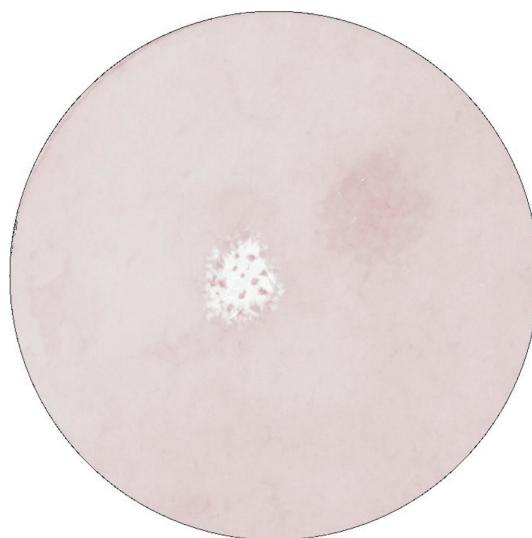
3.3. Сиаскан «Color»



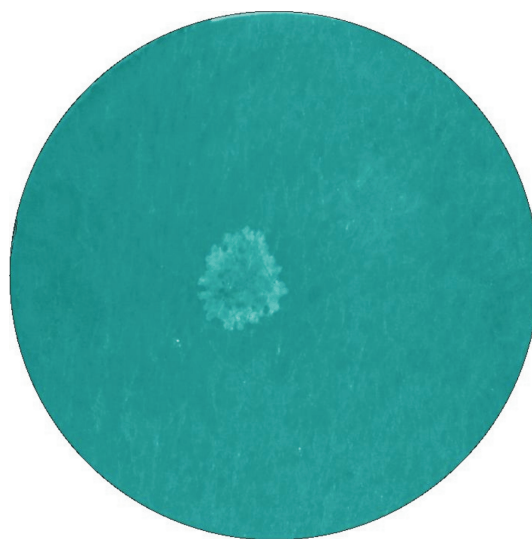
3.4. Сиаскан «Melanin»



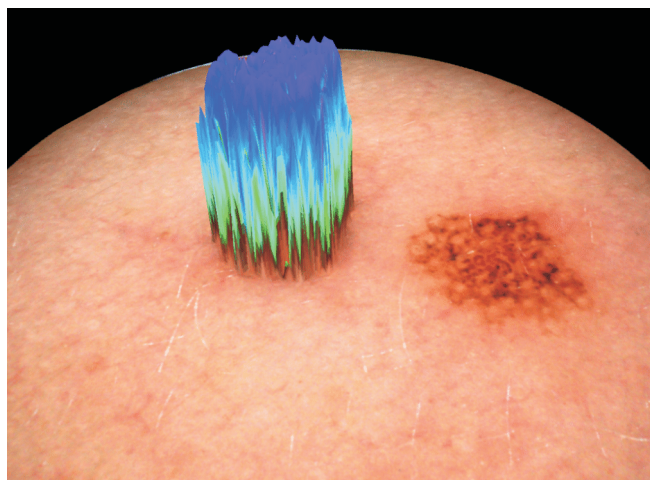
3.5. Сиаскан «Dermal Melanin»



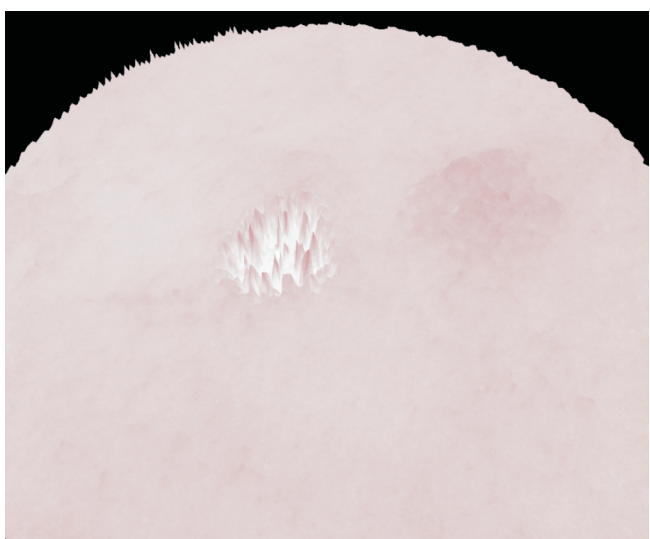
3.6. Сиаскан «Blood»



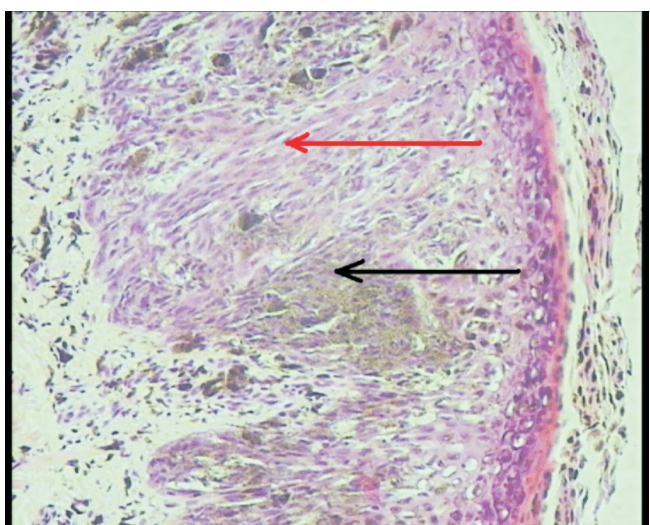
3.7. Сиаскан «Collagen»



3.8. «3D»-сиаскан «Dermal Melanin»



3.9. «3D»-сиаскан «Dermal Melanin»



3.10. Невус Рида. Веретеновидные опухолевые клетки с большим количеством пигмента.
Ув. $\times 10$. Окраска гематоксилином и эозином

Пациент А., 14 лет, считает себя больным в течение нескольких месяцев, когда впервые отметил пигментированное новообразование черного цвета на коже правой щеки. Со слов больного, отмечается увеличение последнего в размерах, без субъективных ощущений. Объективно: на коже правой щеки определяется равномерно окрашенная плоская папула черного цвета до 2 мм в диаметре, округлых очертаний, с четкими границами. Рядом расположено пятно светло-коричневого цвета 3 мм в диаметре, округлых очертаний, с четкими границами (рис. 3.1). Регионарные л/узлы не увеличены.

Скрининговая система ABCD показала отсутствие совпадений по всем параметрам. Тестовая система Glasgow по 7 симптомам также оказалась неинформативной.

Дерматоскопическое исследование. Большие дерматоскопические признаки: атипичная пигментированная сеть (2 балла), бело-голубая вуаль (2 балла), малые — нерегулярные радиальные лучи (1 балл), нерегулярные точки/глобулы (1 балл) (рис. 3.2). ОДИ составил 6 баллов при подозрении на МК в диапазоне от 3 до 10.

Сиаскопическое исследование. Отсутствие цветовой асимметрии (рис. 3.3) — монохромная интенсивная черная пигментация (сиаскан «Melanin») (рис. 3.4). Равномерное скопление меланина в сосочковом слое дермы в пределах всего новообразования правильных округлых очертаний (сиаскан «Dermal Melanin») (5 баллов) (рис. 3.5). Зона интенсивной гипопигментации, расположенная в пределах всего новообразования правильных округлых очертаний с участками видимо неизменной кожи, отсутствие розово-красного венчика гиперемии по периферии очага (сиаскан «Blood») (рис. 3.6). Наличие очага увеличения плотности коллагеновых волокон в пределах всего новообразования правильных округлых очертаний (сиаскан «Collagen») (рис. 3.7). Изображения новообразования в режиме «3D»-визуализации также отражают симметричность пигментации («3D»-сиаскан «Dermal Melanin») (рис. 3.8). Картину дополняет «3D»-сиаскан «Blood» (рис. 3.9). СБО — 5 баллов.

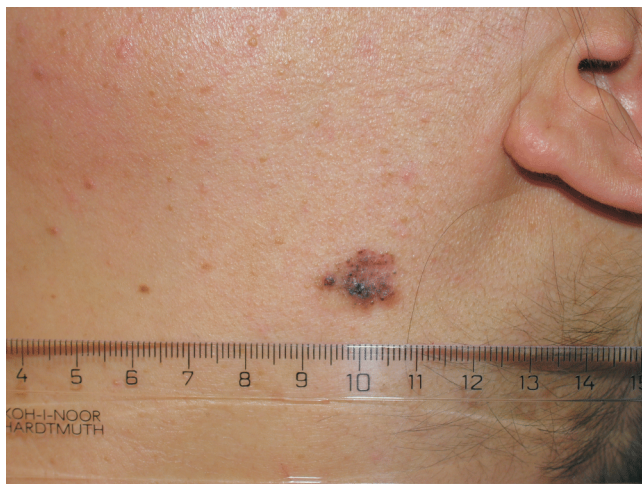
Гистологическое исследование. Образование в коже имеет строение веретеноклеточного пигментированного невуса Рида (рис. 3.10).

Приведенное клиническое наблюдение (рис. 3.1—3.10) заслуживает очень внимательного подхода к выбору методов диагностики. Так, в случае наличия пигментной опухоли гиподиагностика может привести к бездействию со стороны пациента и врача или неадекватному выбору метода и объ-

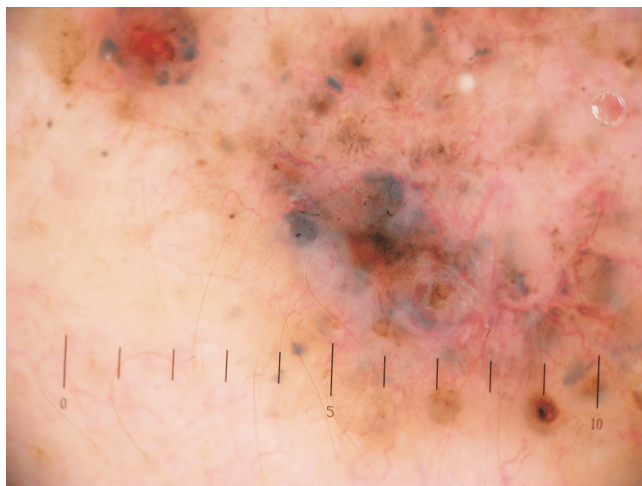
ема медицинского вмешательства. Это приведет к диссеминации опухолевого процесса — метастазированию и прямо повлияет на прогноз выживаемости для данного больного. С другой стороны, непозволительна и гипердиагностика, поскольку речь идет о новообразовании на лице. В случае хирургического иссечения, даже с соблюдением современных требований к размеру хирургического отступа при удалении меланомы кожи на лице, больному будет нанесен значительный косметический дефект. Таким образом, при диагностике данного пигментированного новообразования кожи анализ клинической картины и анамнестических данных может оказаться недостаточным. Как было показано, использование правила ABCD и скрининговой системы по 7 симптомам также не выявило никаких диагностически значимых признаков. Дерматоскопическое исследование, напротив, показало очень высокую вероятность наличия меланомы кожи. Следует отметить, что специалисты более узкого профиля, прошедшие специальное обучение по дерматоскопии и имеющие значительный практический опыт в применении этого метода, безусловно, смогут, используя другие дифференциально-диагностические алгоритмы, исключить данный диагноз. Так, зная характерные дерматоскопические признаки пигментированной формы невуса Спитца (Spitz) (синонимы: эпителиоидный и/или веретеноклеточный невус, ювенильный невус, ювенильная меланома) — пигментного веретеноклеточного невуса Рида (Reed), можно при использовании, например, Pattern analysis (H. Pehamberger, 1987) правильно диагностировать данное пигментное новообразование [18, 19]. Главное отличие невуса Рида от меланомы — это симметричность новообразования, малые размеры и однородность клеточного состава. Окончательная верификация данного диагноза возможна только на основании данных гистологии. Вместе с тем хочется отметить простоту и быстроту определения доброкачественной природы данного пигментированного новообразования методом сиаскопии, поскольку на всех сиасканах отсутствовали признаки МК. Так, равномерность распределения дермального меланина говорит о доброкачественной природе новообразования, а отсутствие венчика гиперемии снижает диагностическую значимость признака гипопигментированной зоны вытеснения сосудов, которая также характеризуется симметричностью и правильными очертаниями.

Клиническое наблюдение № 4

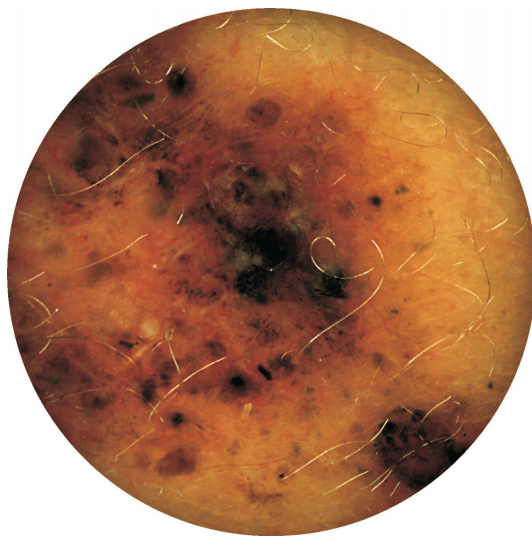
Рис. 4.1 — 4.6. Пигментированная форма базально-клеточного рака кожи (пояснения в тексте)



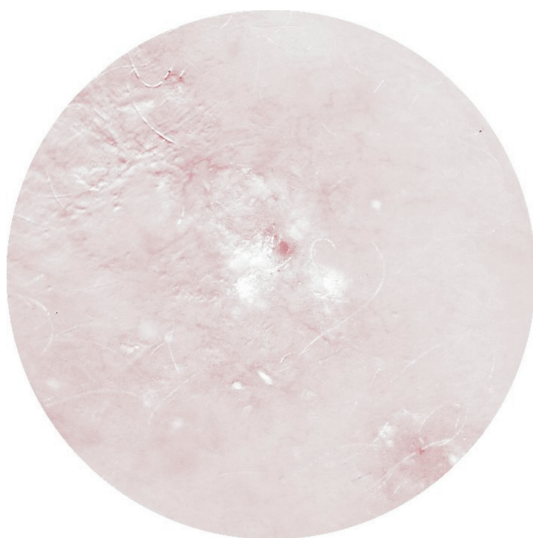
4.1. Клиническая картина



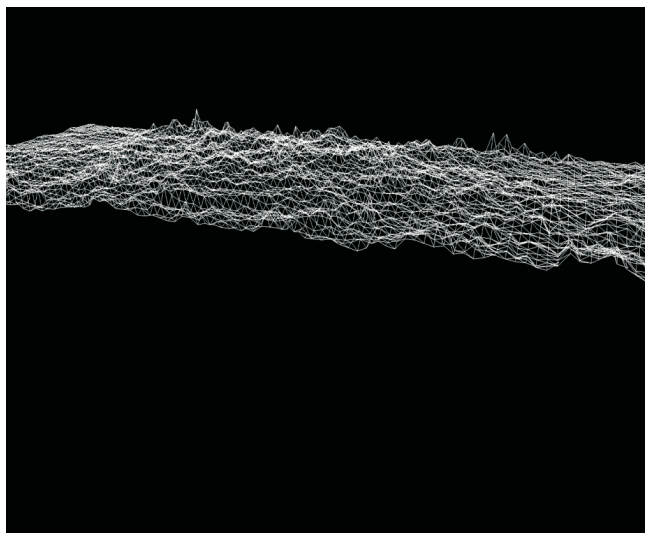
4.2. Дерматоскопическая картина



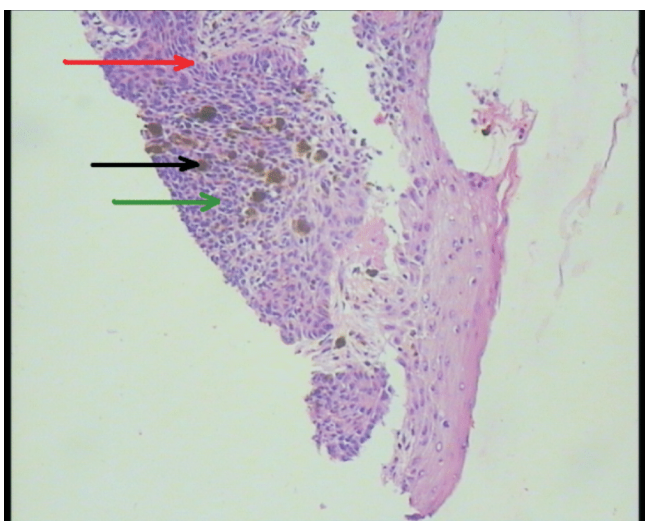
4.3. Сиаскан «Color»



4.4. Сиаскан «Blood»



4.5 «3D»-сиаскан. Дермо-эпидермальное соединение



4.6. Опухоль представлена базалоидными клетками (зеленая стрелка), окруженными частоколом (красная стрелка), содержат большое количество пигмента меланина (черная стрелка). Ув. $\times 10$. Окраска гематоксилином и эозином

Пациентка О., 46 лет, считает себя больной в течение года, когда впервые отметила появление пигментированного образования кожи в левой околоушной области. Со слов больной, новообразование характеризуется увеличением в размерах. Без субъективных ощущений. Объективно: на коже левой периаурикулярной области определяется образование до 13 мм в наибольшем измерении, неправильных очертаний, с нечеткими границами, розовато-синевого цвета с милиарными папулами темно-коричневого цвета по периферии и в пределах новообразования, склонными к группировке (рис. 4.1). Регионарные л/узлы не увеличены.

Скрининговая система ABCD. Совпадение по всем параметрам: А – асимметрия образования, В – неровные границы, С – полихромность, D – горизонтальный размер в наибольшем измерении (более 6 мм). Тестовая система Glasgow выявила совпадение по 4 симптомам: 1 – изменение размеров, 2 – изменение контуров, 3 – изменение цвета, 4 – размер наибольшего диаметра (более 7 мм).

Дерматоскопическое исследование. Большие дерматоскопические признаки: атипичные сосуды (2 балла), малые – нерегулярные точки/глобулы (1 балл), нерегулярные бесструктурные участки (1 балл) (рис. 4.2). ОДИ составил 4 балла.

Сиаскопическое исследование. Стандартное увеличенное изображение не дает данных за меланоцитарную природу новообразования, однако визуализируется асимметрия окраски (Сиаскан «Color») (рис. 4.3). Определяются очаги вытеснения сосудов, однако при этом отсутствует периферический венчик гиперемии, видны характерные «древовидные» сосуды (Сиаскан «Blood») (рис. 4.4). Отмечены изменения на графическом изображении дермо-эпидермального соединения (рис. 4.5).

Гистологическое исследование. В коже разрастания базальноклеточного рака, пигментированный вариант (рис. 4.6).

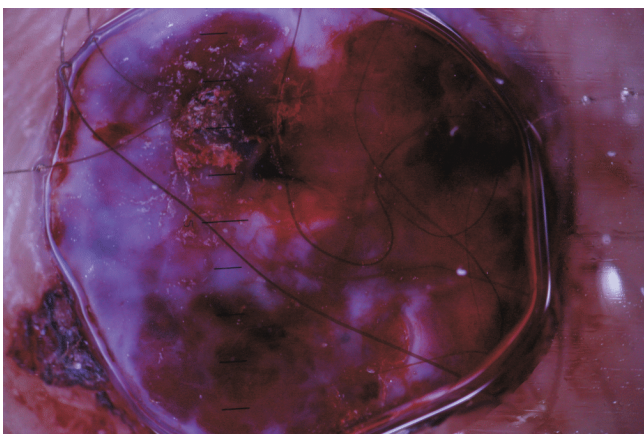
При анализе клинического наблюдения (рис. 4.1–4.6) методом дерматоскопии можно заподозрить МК, поскольку ОДИ составил 4. При сиаскопическом исследовании специальный режим для диагностики БКР выявил характерные признаки данной нозологии. Мы сознательно продемонстрировали формальный подход к применению диагностического алгоритма G. Argenziano. Так, в отсутствие специальных знаний неспециалисту будет трудно распознать характерные для БКР «древовидные» сосуды, серо-голубые глобулы и овоидные структуры, отметить отсутствие признаков, характерных для меланоцитарных новообразований.

Клиническое наблюдение № 5

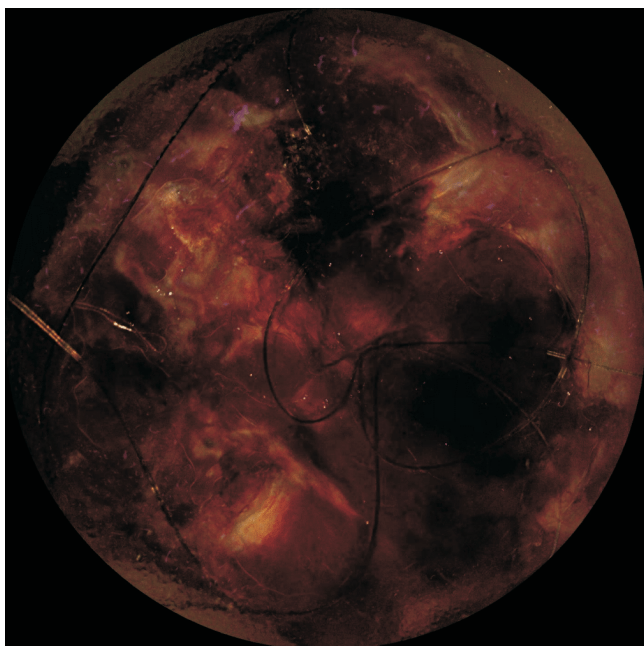
Рис. 5.1–5.10. Смешанная гемангиома (пояснения в тексте)



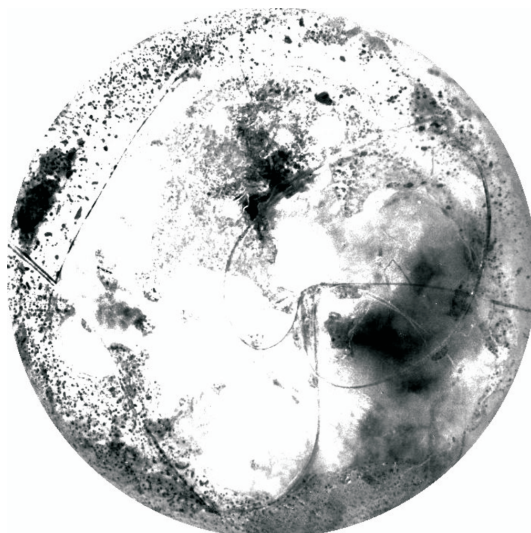
5.1. Клиническая картина



5.2. Дерматоскопическая картина



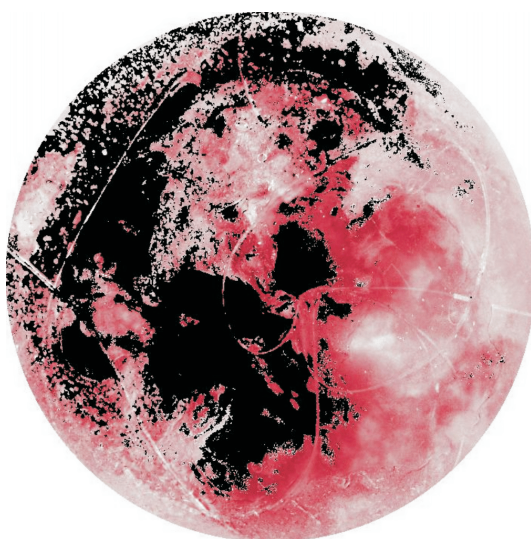
5.3. Сиаскан «Color»



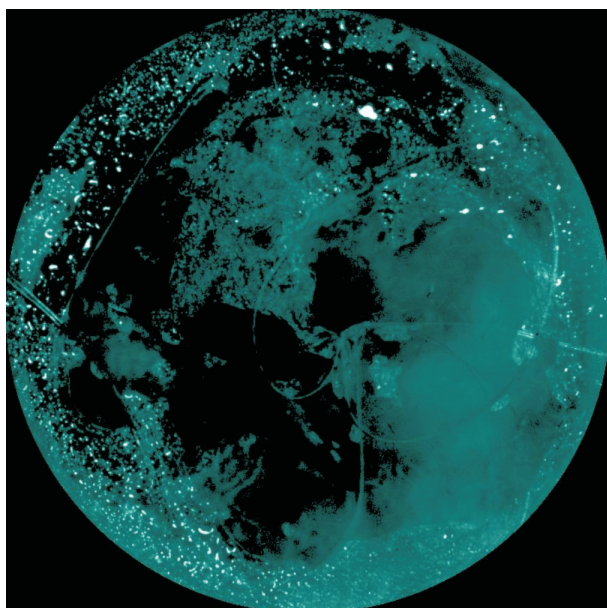
5.4. Сиаскан «Melanin»



5.5. Сиаскан «Dermal Melanin»



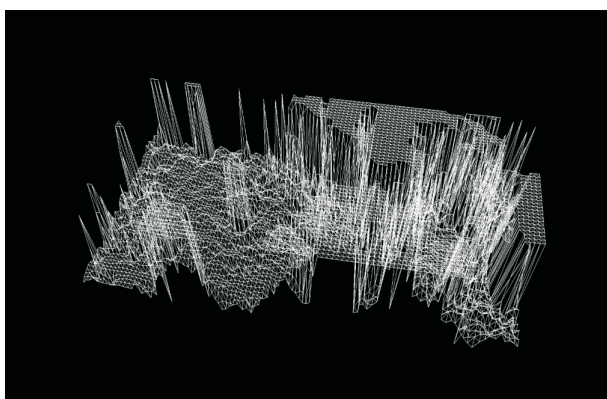
5.6. Сиаскан «Blood»



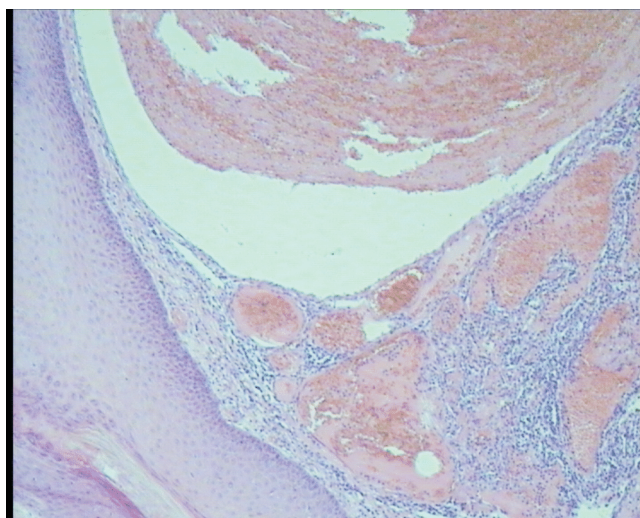
5.7. Сиаскан «Collagen»



5.8. Сиаскан «Color»



5.9. «3D»-сиаскан. Дермо-эпидермальное соединение



5.10. Смешанная гемангиома. Каверны и капилляры.
Ув. $\times 5$. Окраска гематоксилином и эозином

Пациент Р., 59 лет, считает себя больным в течение года, когда впервые отметил экзофитное новообразование полушаровидной формы темно-фиолетового цвета в области кожи левой голени. Пациент затрудняется указать, сформировалось ли данное новообразование на фоне ранее существовавшего пигментного невуса или на неизменной коже. Со слов больного, опухоль имеет тенденцию к увеличению в размерах, в последнее время поверхность новообразования стала кровоточить при незначительной травматизации. Субъективно — периодический зуд в области новообразования. Объективно: на коже средней трети задней поверхности правой голени имеется образование $1,0 \times 1,0$ см, возвышающееся над уровнем кожи на 2 мм. Экзофитное образование красно-коричневого цвета с фиолетовым оттенком, безболезненное при пальпации (рис. 5.1). Инфильтрации окружающих тканей нет. Регионарные л/узлы не увеличены.

Скрининговая система ABCD. Совпадение по двум параметрам: С — полихромность, D — горизонтальный размер в наибольшем измерении (более 6 мм). Тестовая система Glasgow по 7 симптомам выявила совпадение по 6 симптомам: 1 — изменение размеров, 2 — изменение контуров, 3 — изменение цвета, 4 — мокнущая или кровоточащая поверхность, 5 — появление ощущений в области образования, 6 — размер наибольшего диаметра (более 7 мм).

Дерматоскопическое исследование. Большие дерматоскопические признаки не определяются, однако, если подойти к анализу формально, можно выявить бело-голубую вуаль (2 балла), малые — нерегулярные бесструктурные участки (1 балл) (рис. 5.2). ОДИ составляет 3 условные единицы.

Сиаскопическое исследование. Отсутствие характерных признаков меланоцитарного новообразования (сиаскан с цветным увеличенным изображением, сиаскан «Melanin», «Dermal Melanin») (рис. 5.3, 5.4, 5.5), отсутствие зоны вытеснения сосудов и периферического венчика гиперемии (сиаскан «Blood») (рис. 5.6), отсутствие очагов увеличения

плотности коллагеновых волокон и «коллагеновых дыр» (сиаскан «Collagen») (рис. 5.7). Важное диагностическое значение имеет цветной сиаскан увеличенного изображения новообразования, где отчетливо виден край опухоли с отсутствием признаков пигментного невуса (рис. 5.8). Отмечены выраженные изменения на графическом изображении дермо-эпидермального соединения, с обширными очагами прободения последнего (рис. 5.9).

Гистологическое исследование. Новообразование кожи имеет строение смешанной гемангиомы (кавернозной и капиллярной) (рис. 5.10).

Клиническая картина (рис. 5.1–5.10) экзофитного новообразования кожи красно-коричневого цвета с фиолетовым оттенком, диаметром 1 см с кровотокающей поверхностью может вызвать у врача общей практики ряд трудностей. Результат применения различных скрининговых диагностических правил и неинвазивных методов исследования является весьма противоречивым. Так, в отсутствие специальных знаний и опыта применение скрининговой системы по 7 симптомам и метода дерматоскопии может привести к ложноположительным результатам. В свою очередь, при сиаскопическом исследовании наиболее диагностически значимым является схематичное изображение дермо-эпидермального соединения, где наглядно продемонстрирована картина множественных полостей – сосудистых лакун, выполняющих опухоль. Другие сиасканы подтверждают однозначно не меланоцитарную природу новообразования. Таким образом, диагноз нодулярной меланомы может быть снят, и поставлен единственно верный – гемангиома.

Обсуждение

На сегодняшний день в России одной из основных проблем, с которой сталкиваются онкологи, дерматологи и врачи поликлинического звена при диагностике новообразований кожи, является обращение пациентов к специалистам на поздних, зачастую инкурабельных стадиях течения заболевания. Ситуация усугубляется тем, что точность клинической диагностики МК врачами первичного звена при первом обращении составляет 30%, причем наибольшее число ошибок допускается при диагностике поверхностно распространяющейся формы МК [3]. Как известно, несмотря на несомненные успехи, достигнутые в области современной онкологии, единственным фактором, определяющим десятилетнюю выживаемость, близкую к 100%, остается как можно более раннее выявление этой опухоли с незамедлительным последующим хирургическим лечением. Подобное положение диктует необходимость создания программы скрининга с использованием современных высокотехнологичных неинвазивных методов ранней диагностики и профилактики меланомы и рака кожи, формирование групп риска среди пациентов по развитию злокачественных новообразований кожи и динамическое наблюдение за этими пациентами [5]. Однако проблема заключается в том, что частные клиники, специалисты

которых часто производят первичную диагностику новообразований кожи, а затем и их удаление, не всегда обладают достаточным материально-техническим обеспечением этого процесса, а также соответствующим уровнем знаний. Ведь помимо закупки дорогостоящего оборудования и наличия клинициста, способного трактовать полученную информацию, необходимо проведение адекватного удаления новообразования и возможности проведения обязательного гистологического исследования морфологом, специализирующимся на диагностике новообразований кожи.

В качестве необходимого оборудования для оптимизации диагностики злокачественных новообразований кожи можно отнести приобретающее все большую популярность в нашей стране использование в клинической практике различных неинвазивных методов диагностики новообразований кожи. Так, хочется отметить поверхностную эпилюминесцентную микроскопию (дерматоскопию), которая во всем мире является рутинным методом диагностики. К более современным методам можно отнести спектрофотометрический интрадермальный анализ (сиаскопию) – неинвазивный метод диагностики, сопряженный, однако, с использованием более дорогостоящей аппаратуры, что могут позволить себе только крупные лечебные учреждения.

Эпилюминесцентная микроскопия (дерматоскопия), по данным ряда авторов, повышает эффективность диагностики МК на 10–30% [20]. Дерматоскопия – исследование новообразований кожи с увеличением до 10 раз с использованием эффекта эпилюминисценции при создании масляной среды между объектом исследования и дерматоскопом. Сложность распознавания и интерпретации дерматоскопических признаков требует от врача, проводящего исследование, специальной подготовки, умения применять различные дифференциально-диагностические алгоритмы.

Спектрофотометрический интрадермальный анализ (сиаскопия или дерматосиаскопия) – неинвазивный метод диагностики новообразований кожи. Точность данной диагностики, в том числе МК, по данным ряда авторов, достигает 95% [16, 17]. Сканирование образования 4 видами поляризованного света на глубину до 2 мм составляет 5 секунд. Диагностический сканер «СИАскоп», соединенный с компьютером, позволяет получить с помощью программного обеспечения пять сиасканов. Сиаскан 1 – цветное увеличенное изображение с характерными дерматоскопическими признаками. Сиаскан 2 – содержание и распределение меланина в эпидермисе. Более темный цвет обусловлен максимальной концентрацией пигмента. Этот сиаскан позволяет наглядно оценить асимметрию новообразования. Сиаскан 3 – изображение меланина в сосочковом слое дермы в пределах новообразования, позволяет получить объемные изображения, где зеленые, синие, красные и черные области указывают на прогрессивно возрастающую концентрацию меланина. Сиаскан 4 – кровеносные сосуды новообразования. Более светлые области – зоны вытеснения сосудов

опухолью, розово-красный венчик гиперемии по периферии — область большей концентрации гемоглобина за счет периферической сосудистой реакции. Сиаскан 5 — коллагеновые волокна сосочкового слоя дермы. Более светлые участки — очаги увеличения плотности коллагеновых волокон в результате фиброза, более темные, так называемые «коллагеновые дыры», — результат инвазии опухоли в дерму. Программа «3D» позволяет получить объемные изображения перечисленных выше структур, а также схематично отображает состояние дермо-эпидермального соединения, что позволяет проводить параллели с гистологическими изменениями.

Таким образом, данные анамнеза, клиническая картина и использование современного неинвазивного диагностического оборудования позволяют значительно повысить выявляемость МК и рака кожи на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Харатишвили Т.К., Хатырев С.А. и соавт. Современные подходы к лечению местно-распространенного рака кожи. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006, т. 18, № 1, с. 36–41.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008, т. 19, № 2 (прил. 1).
3. Демидов Л.В., Соколов Д.В., Булычева И.В. и соавт. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина, РАМН. 2007, т. 18, № 1, с. 36–41.
4. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М., Бармина Н.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России в 1996 г. Рус. мед. журн. 1998, т. 6, № 10, с. 616–620.
5. Трапезников Н.Н., Амирасланов А.Г., Шадыев Х.Н. Определение групп онкологического риска при некоторых дерматозах. Вопросы онкологии. 1988, т. 3, с. 310–314.
6. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P. et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. Arch. Dermatol. 1998, v. 134., p. 1563–1570.
7. Adapted with permission from Balch et al. Final version of the American joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma.
8. Balch C.M. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide. Semin. Surg. Oncol. 1992, v. 8, p. 400–414. J. Clin. Oncol. 2001, v. 19, p. 3635–3648.
9. Darrell S. Rigel, Robert Friedman, Leonard M. Dzubow et al. Cancer of the Skin. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, p. 175–176.
10. Friedman R., Rigel D., Kopf A. Early detection of malignant melanoma: role of physician examination and self-examination of the skin. CA Cancer J. Clin. 1985, v. 35, p. 130–151.
11. Horner M.J., Ries LAG, Krapcho M. et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
12. Jade Homsy, MD, Mohammed Kashani-Sabet, MD, Jane L. Messina, MD, and Adil Daud, MD. Cutaneous Melanoma: Prognostic Factors. Cancer Control. 2005, v. 12, No. 4, p. 223–229.
13. Mackie R.M., Cascinelli N., Kirkwood J.M. et al. Меланомная программа ВОЗ. Под ред. Л.В. Демидова, 2004.
14. Menzies S.W., Ingvar C., Crotty K., McCarthy W.H. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. Arch Dermatol. 1996, v. 132, p. 1178–1182.
15. Moncrieff M. Use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma. // The British journal of dermatology. 2008, v. 158 (2), p. 422–423.
16. Moncrieff M., Cotton S., Claridge E., Hall P. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions. The British journal of dermatology 2002, v. 146 (3), p. 448–457.
17. Pehamberger H., Steiner A., Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J. Am. Acad. Dermatol. 1987, v. 17, p. 571–583.
18. Reed RJ, Ichinose H, Clark WH Jr, Mihm MC Jr. Common and uncommon melanocytic nevi and borderline melanomas. Semin Oncol. 1975, v. 2, p. 119–147.
19. Smith NP. The pigmented spindle cell tumor of Reed: an underdiagnosed lesion. Semin Diagn Pathol. 1987, v. 4, p. 75–87.
20. Stolz W., Riemann A., Cognetta A. et al. ABCD rule of dermatoscopy: new practical method for early recognition of malignant melanoma. Eur. J. Dermatol. 1994, v. 4, p. 521–527.
21. Wittekind Ch., Greene F.L., Hutter R.V.P., Klimpfinger M. and Sobin L.H. Под ред. Ш.Х. Ганцева. TNM Атлас: Иллюстрированное руководство по TNM классификации злокачественных опухолей. 5-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2007.

Статья поступила 23.02.2010 г., принята к печати 10.03.2010 г.

Рекомендована к публикации Б.Ю. Бояханом

SKIN TUMORS EARLY DIAGNOSTICS USING NOVEL NON-INVASIVE VISUALIZATION

Kharatishvili T.K.¹, Belisheva T.S.², Vishnevskaya Y.V.¹, Doroshenko M.B.¹, Kolobyakov A.A.³, Aliev M.D.¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov moscow medical academy, Moscow, Russia

³ Institute of plastic surgery and cosmetology, Moscow, Russia

Key words: Melanoma, skin cancer, early diagnostic, ABCD rule, 7 point check list spectrophotometric intracutaneous analysis, dermatoscopy, dermascopy, siascopy.

Backgrounds. To evaluate the problem of non-invasive diagnostics of melanoma and to increase early diagnostics by using new non-invasive methods (dermatoscopy, siascopy).

Materials and methods. Since May to September 2009 in N.N. Blokhin Cancer Research Centre RAMS 56 patients were treated. In all cases surgical treatment was made. This study is based on pathomorphologic investigations of 163 pigmented skin lesions. The main indications for surgery were ABCD rule, 7 point check list by Argenziano and spectrophotometric intracutaneous analysis.

Results. Dermatoscopy and siascopy are the main early noninvasive diagnostic methods of melanoma and skin cancer.

Conclusion: Comparative simplicity, non-invasive technique and high effectiveness of dermatoscopy and siascopy allow wide using of these methods for early diagnostic of melanoma.